

Aus dem Institut für Medizinische Soziologie und Sozialmedizin

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Dr. med. Ulrich Otto Mueller

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Spermienparameter und Reproduktionsbiographie als interagierende
Prädiktoren männlicher Lebensspanne:**

Eine medizinsoziologisch-andrologische Studie an 2294 Patienten der
Kinderwunschsprechstunde der Marburger Universitätshautklinik 1949-1994

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizinwissenschaften

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Katharina Anna Belting (geb. Pyka) aus Knurow

Marburg, 2013

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am: 23.09.2013

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. Dr. med. Ulrich Mueller

Korreferent: Prof. Dr. med. Walter Krause

Inhalt

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Inhalt.....	1
Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis.....	13
1. Einleitung.....	14
1.1. Problemhintergrund und Public Health Relevanz	14
1.2. Biologische und medizinische Grundlagen männlicher Infertilität	16
1.2.1. Definition männlicher Infertilität	16
1.2.2. Spermatogenese und endokrine Regulation der Hodenfunktion.....	17
1.2.3. Ursachen und Diagnostik männlicher Infertilität.....	20
1.2.4. Prävalenz und Inzidenz und männlicher Infertilität	27
1.3. Forschungsstand zum Einfluss der reproduktiven Biographie auf die Gesundheit und Sterblichkeit.....	34
1.3.1. Studien zum Zusammenhang zwischen reproduktiver Biographie und (post)reproduktiver Gesundheit und Sterblichkeit.....	35
1.3.2. Studien zum Zusammenhang zwischen Spermienqualität und (post)reproduktiver Gesundheit und Sterblichkeit.....	46
1.3.3. Erklärungen eines Zusammenhangs zwischen reproduktiver Biographie und (post)reproduktiver Gesundheit und Sterblichkeit.....	48
1.3.4. Erklärungen eines Zusammenhangs zwischen männlicher Infertilität und (post)reproduktiver Gesundheit und Sterblichkeit.....	53
2. Forschungsfrage der vorliegenden Untersuchung.....	58
2.1. Allgemeine Ziele	58

2.2.	Hypothesen.....	61
3.	Methoden.....	62
3.1.	Datenerhebung in der Gesamtpopulation der Fälle	62
3.1.1.	Spermiogramme.....	62
3.1.2.	Vitalstatuserhebung	63
3.2.	Datenerhebung in der Population der Kontrollen	65
3.3.	Datenerhebung in der Befragungspopulation.....	66
3.3.1.	Befragung	66
3.3.2.	Befragungspopulation	68
3.3.2.1.	Befragungsbrutto	68
3.3.2.2.	Befragungsnetto	71
3.4.	Beobachtungszeit	73
3.5.	Darstellung der Zielvariablen.....	74
3.6.	Darstellung der Einflussvariablen	74
3.7.	Potentielle Confounder	74
3.8.	Auswertungsverfahren	75
3.8.1.	Extrapolation der Motilität.....	75
3.8.2.	Bildung und Güteprüfung eines Spermiogramm-Index.....	76
3.8.3.	Statistische Verfahren der Datenauswertung.....	78
3.8.4.	Verwendete Software	80
3.8.5.	Irrtumswahrscheinlichkeit.....	80
4.	Ergebnisse	81
4.1.1.	Gesamtpopulation.....	81
4.1.1.1.	Vitalstatus	81
4.1.1.2.	Untersuchungsdaten.....	82
4.1.1.3.	Ejakulatdaten	85
4.1.1.4.	Fertilitätsstatus	88

4.1.1.5.	Zusammenhänge der Spermienparameter mit anderen Faktoren ...	89
4.1.2.	Befragungspopulation	90
4.1.2.1.	Vitalstatus und Alter	90
4.1.2.2.	Reproduktionsbiographie	91
4.1.2.3.	Partnerschaftsbiographie.....	93
4.1.2.4.	Fekunditätsstatus.....	95
4.2.	Prüfung auf Selektivität	96
4.3.	Ergebnisse der Hypothesenprüfung	97
4.3.1.	Gesamtpopulation	97
4.3.1.1.	Vitalstatus	97
4.3.1.2.	Spermabefund als Prädiktor der Mortalität	98
4.3.1.2.1.	Nichtparametrische Verfahren.....	100
4.3.1.2.1.1.	Überlebenszeit ab Geburt	100
4.3.1.2.1.2.	Überlebenszeit ab Untersuchung.....	102
4.3.1.2.2.	Semi-parametrische Verfahren	105
4.3.1.2.2.1.	Überlebenszeit ab Geburt	105
4.3.1.2.2.2.	Überlebenszeit ab Untersuchung.....	106
4.3.1.2.3.	Parametrische Verfahren	107
4.3.1.2.3.1.	Überlebenszeit ab Geburt	107
4.3.1.2.3.2.	Überlebenszeit ab Untersuchung.....	108
4.3.1.3.	Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Gesamtpopulation.....	109
4.3.2.	Befragungspopulation	110
4.3.2.1.	Spermabefund als Prädiktor der Mortalität	111
4.3.2.1.1.	Nichtparametrische Verfahren.....	111
4.3.2.1.1.1.	Überlebenszeit ab Geburt	111
4.3.2.1.1.2.	Überlebenszeit ab Untersuchung.....	112
4.3.2.1.2.	Semi-parametrische Verfahren	114
4.3.2.1.2.1.	Überlebenszeit ab Geburt	114
4.3.2.1.2.2.	Überlebenszeit ab Untersuchung.....	117
4.3.2.1.3.	Parametrische Verfahren	120
4.3.2.1.3.1.	Überlebenszeit ab Geburt	120
4.3.2.1.3.2.	Überlebenszeit ab Untersuchung.....	121

4.3.2.2.	Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Befragungspopulation	124
5.	Diskussion	125
5.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse	125
5.2.	Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand	127
5.3.	Erklärungen eines Zusammenhangs zwischen Fertilität und Mortalität	128
5.4.	Stärken und Schwächen der Studie	130
5.5.	Fertilität und Morbidität	144
6.	Fazit und Ausblick	148
7.	Zusammenfassung/Summary	152
8.	Literaturverzeichnis	157
9.	Anhang	172
A.1.	Methodenbericht einer Befragung	172
1.1.1.	Befragungen mit Gesundheitsbezug	172
1.1.2.	Befragung alter Menschen	173
1.1.3.	Proxy-Befragung	175
1.1.4.	Teilnahmebereitschaft	176
1.1.5.	Datenqualität	178
1.1.6.	Tailored Design Methode	179
1.1.7.	Implementation procedures	181
1.1.8.	Fragebogenentwicklung	188
1.1.8.1.	Fragebogenentwicklung Fälle	188
1.1.8.2.	Fragebogenentwicklung Proxy	200
1.1.9.	Fragebogentestung	203
1.1.9.1.	Kognitiver Pretest	203
1.1.9.2.	Feldpretest	205
1.1.9.3.	Mischform	205
1.1.10.	Befragungsart	207

1.1.11. Befragungsinstrumente.....	208
1.1.12. Befragungszeitraum/Befragungsregion	211
1.1.13. Befragungsdesign	213
A.2. Syntax zur Extrapolation der Motilität nach 30 Min.....	216
A.3. Tabellen zum Ergebnisteil	220
A.4. Fragebögen Fälle und Proxy.....	237

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Durchschnittliches Alter der Mütter bei Geburt ihrer Kinder in Deutschland, West- und Ostdeutschland, 1960 bis 2010 (Entnommen aus: Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung BIB)

Abb. 2: Mittleres Alter der Frauen und Männer 1997-2011 IVF, ICSI, IVF/ICSI (Entnommen aus: Deutsches IVF-Register (DIR) Jahrbuch 2011)

Abb. 3: Kaplan-Meier-Überlebensfunktionen ab Geburt für fertile und subfertile Fälle (Gesamtpopulation)

Abb. 4: Kumulierte Hazards nach Nelson-Aalen ab Geburt für fertile und subfertile Fälle (Gesamtpopulation)

Abb. 5: Kaplan-Meier-Überlebensfunktionen ab Untersuchung für fertile und subfertile Fälle (Gesamtpopulation)

Abb. 6: Kumulierte Hazards nach Nelson-Aalen ab Untersuchung für fertile und subfertile Fälle (Gesamtpopulation)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Untere Referenzgrenzen der wichtigsten Ejakulatparameter nach WHO (2010)
Tabelle 2: Kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit
Tabelle 3: Definition und Prävalenz von Subfertilität und Infertilität
Tabelle 4: Anzahl der Behandlungen 1982-2011 (plausible Zyklen) IVF, ICSI, IVF/ICSI, GIFT, Kryotransfer
Tabelle 5: Ergebnisse der Vitalstatuserhebung zum 31.12.2010
Tabelle 6: Übersicht Angaben Proxy
Tabelle 7: Befragungsbrutto
Tabelle 8: Teilnahmebereitschaft an der Befragung in Abhängigkeit von der Befragungsart
Tabelle 9: Angaben zum Zeitpunkt der Motilitätsbestimmung nach Ejakulation (Min.)
Tabelle 10: Zustellungs- und Rückerhaltmodus der Fragebögen nach Befragungsregion
Tabelle 11: Kommunalitäten
Tabelle 12: Erklärte Gesamtvarianz
Tabelle 13: Komponentenmatrix
Tabelle 14: Informationen zum Vitalstatus 31.12.2010
Tabelle 15: Untersuchungsdaten
Tabelle 16: Grund der Untersuchung
Tabelle 17: Ejakulatdaten
Tabelle 18: Fertilitätsstatus (fertil subfertil) Klassifikation WHO 2010
Tabelle 19: Korrelation einzelner Spermienparameter mit Geburtsjahr, Untersuchungsjahr und Untersuchungsalter
Tabelle 20: Anzahl leiblicher Kinder insgesamt
Tabelle 21: Art der Vaterschaft
Tabelle 22: Leibliche Kinder in Abhängigkeit vom Fertilitätsstatus
Tabelle 23: Familienstand zum Befragungszeitpunkt
Tabelle 24: Anzahl der Ehen zum Befragungszeitpunkt
Tabelle 25: Familienstand in Abhängigkeit vom Fertilitätsstatus
Tabelle 26: Selektivität nach Vitalstatus (fertil subfertil)
Tabelle 27: Selektivität nach Wohnort (fertil subfertil)
Tabelle 28: Vitalstatus zum 31.12.2010 nach dem Fertilitätsstatus (fertil subfertil)
Tabelle 29: Mittlere Überlebenszeit ab Geburt für fertile und subfertile Männer
Tabelle 30: Mediane Überlebenszeit ab Geburt für fertile und subfertile Männer
Tabelle 31: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Geburt für fertile und subfertile Fälle (Gesamtpopulation)
Tabelle 32: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Geburt für fertile und subfertile Fälle. Stratifiziert nach Geburtskohorte (Gesamtpopulation)
Tabelle 33: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Untersuchung für fertile und subfertile Fälle (Gesamtpopulation)
Tabelle 34: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Untersuchung für fertile und subfertile Fälle. Stratifiziert nach Untersuchungskohorte (Gesamtpopulation)
Tabelle 35: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Ref. = Fertile (Gesamtpopulation)
Tabelle 36: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Ref. = Fertile (Gesamtpopulation)
Tabelle 37: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit

ab Geburt. Ref. = Fertile (Gesamtpopulation)

Tabelle 38: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Ref. = Fertile (Gesamtpopulation)

Tabelle 39: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Ref. = Fertile (Gesamtpopulation)

Tabelle 40: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Ref. = Fertile (Gesamtpopulation)

Tabelle 41: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Geburt für fertile und subfertile Fälle (Befragungspopulation)

Tabelle 42: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Geburt für für kinderlose Männer und Väter (Befragungspopulation)

Tabelle 43: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Geburt für fertile und subfertile Fälle. Stratifiziert nach Geburtskohorte (Befragungspopulation)

Tabelle 44: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Geburt für kinderlose Männer und Väter. Stratifiziert nach Geburtskohorte (Befragungspopulation)

Tabelle 45: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Untersuchung für fertile und subfertile Fälle (Befragungspopulation)

Tabelle 46: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Untersuchung für kinderlose Männer und Väter (Befragungspopulation)

Tabelle 47: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Untersuchung für fertile und subfertile Fälle. Stratifiziert nach Untersuchungskohorte (Befragungspopulation)

Tabelle 48: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Untersuchung für kinderlose Männer und Väter. Stratifiziert nach Untersuchungskohorte (Befragungspopulation)

Tabelle 49: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Ref. = Fertile

Tabelle 50: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Stratifiziert nach Fekundität. Ref. = Fertile

Tabelle 51: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Kinderlose. Ref. = Fertile

Tabelle 52: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Väter. Ref. = Fertile

Tabelle 53: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten)

Tabelle 54: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt. Kinderlose

Tabelle 55: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt. Väter

Tabelle 56: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt. Kinderlose

Tabelle 57: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt. Väter

Tabelle 58: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Kinderlose

Tabelle 59: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Väter

Tabelle 60: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Kinderlose

Tabelle 61: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab

Untersuchung. Väter

Tabelle 62: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Stratifiziert nach Fekundität. Ref. = Fertile

Tabelle 63: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Stratifiziert nach Fekundität.

Tabelle 64: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Stratifiziert nach Fekundität.

Tabelle 65: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt (Gesamtpopulation)

Tabelle 66: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt (Gesamtpopulation)

Tabelle 67: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Gesamtpopulation)

Tabelle 68: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Gesamtpopulation)

Tabelle 69: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt (Gesamtpopulation)

Tabelle 70: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt (Gesamtpopulation)

Tabelle 71: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt (Gesamtpopulation)

Tabelle 72: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt (Gesamtpopulation)

Tabelle 73: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Gesamtpopulation)

Tabelle 74: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Gesamtpopulation)

Tabelle 75: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Gesamtpopulation)

Tabelle 76: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Gesamtpopulation)

Tabelle 77: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt (Befragungspopulation)

Tabelle 78: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt. Stratifiziert nach Fekundität (Befragungspopulation)

Tabelle 79: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

Tabelle 80: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte) (Befragungspopulation)

Tabelle 81: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt (Befragungspopulation)

Tabelle 82: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt. Stratifiziert nach Fekundität (Befragungspopulation)

Tabelle 83: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte) (Befragungspopulation)

Tabelle 84: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

Tabelle 85: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab

Untersuchung. Ref. = Fertile (Befragungspopulation)

Tabelle 86: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Stratifiziert nach Fekundität. Ref. = Fertile (Befragungspopulation)

Tabelle 87: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Kinderlose. Ref. = Fertile (Befragungspopulation)

Tabelle 88: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Väter Ref. = Fertile (Befragungspopulation)

Tabelle 89: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

Tabelle 90: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Befragungspopulation)

Tabelle 91: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Stratifiziert nach Fekundität. (Befragungspopulation)

Tabelle 92: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

Tabelle 93: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte) (Befragungspopulation)

Tabelle 94: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Befragungspopulation)

Tabelle 95: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Stratifiziert nach Fekundität

Tabelle 96: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

Tabelle 97: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte) (Befragungspopulation)

Tabelle 98: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Ref. = Fertile (Befragungspopulation)

Tabelle 99: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt (Befragungspopulation)

Tabelle 100: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt (Befragungspopulation)

Tabelle 101: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Stratifiziert nach Fekundität. Ref. = Fertile (Befragungspopulation)

Tabelle 102: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt. Stratifiziert nach Fekundität (Befragungspopulation)

Tabelle 103: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt. Stratifiziert nach Fekundität (Befragungspopulation)

Tabelle 104: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

Tabelle 105: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

Tabelle 106: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

Tabelle 107: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte) (Befragungspopulation)

Tabelle 108: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte)

(Befragungspopulation)

Tabelle 109: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Ref. = Fertile (Befragungspopulation)

Tabelle 110: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt (Befragungspopulation)

Tabelle 110: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt (Befragungspopulation)

Tabelle 112: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Stratifiziert nach Fekundität. Ref. = Fertile (Befragungspopulation)

Tabelle 113: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt. Stratifiziert nach Fekundität (Befragungspopulation)

Tabelle 114: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt. Stratifiziert nach Fekundität (Befragungspopulation)

Tabelle 115: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

Tabelle 116: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

Tabelle 117: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten)

(Befragungspopulation)

Tabelle 118: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte) (Befragungspopulation)

Tabelle 119: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte)

(Befragungspopulation)

Tabelle 120: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Befragungspopulation)

Tabelle 121: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Befragungspopulation)

Tabelle 122: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Befragungspopulation)

Tabelle 123: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Stratifiziert nach Fekundität. Ref. = Fertile (Befragungspopulation)

Tabelle 124: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Stratifiziert nach Fekundität (Befragungspopulation)

Tabelle 125: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Stratifiziert nach Fekundität (Befragungspopulation)

Tabelle 126: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

Tabelle 127: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

Tabelle 128: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten)

(Befragungspopulation)

Tabelle 129: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte) (Befragungspopulation)

Tabelle 130: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte)

(Befragungspopulation)

Tabelle 131: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Ref. = Fertile (Befragungspopulation)

Tabelle 132: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Befragungspopulation)

Tabelle 133: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Befragungspopulation)

Tabelle 134: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

Tabelle 135: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten)

(Befragungspopulation) Tabelle 136: PH Modell. Weibull -Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

Tabelle 137: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte) (Befragungspopulation)

Tabelle 138: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte) (Befragungspopulation)

Abkürzungsverzeichnis

AFT	Accelerated Failure Time Models
AIK	Akaike Information Criterion
ALLBUS	Allgemeine Bevölkerungsumfrage der Sozialwissenschaften
BGS	Bundesgesundheitsurvey
BIB	Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung
CATI	Computer Assisted Telephone Interview
CAPI	Computer Assisted Personal Interview
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
Coef.	Regressionskoeffizient
DEAS	Deutscher Alterssurvey des Deutschen Zentrums für Altersfragen
DIR	Deutsches IVF Register
d.f.	Degrees of Freedom (Freiheitsgrade)
FSH	Folikelstimulierendes Hormon
GESIS	Leibniz-Institut für Sozialwissenschaften
GGS	Generations and Gender Survey
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GSTel	Telefonischer Gesundheitssurvey
HR	Hazard Ratio
HRS	Health Retirement Study
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IVF	In-vitro-Fertilisation
LH	Luteinisierendes Hormon
MCS	Mental Health Score
NP	Nicht progressive Motilität
PCS	Physical Health Score
PH	Proportional Hazard Models
PR	Progressive Motilität
Ref.	Referenzgruppe
RKI	Robert Koch Institut
ROS	Reactive Oxygen Species
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SOEP	Sozio-oekonomisches Panel
TD	Tailored Design
TDM	Total Design Method
TR	Time Ratio
TT	Total Testosterone
TTP	Time to Pregnancy
WHO	World Health Organisation
ZUMA	Zentrum für Umfragen, Meinungen und Analysen

1. Einleitung

1.1. Problemhintergrund und Public Health Relevanz

Die Reproduktion ist ein wichtiges biologisches und emotionales Ereignis im Lebenslauf von Menschen. Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht ungewollte Kinderlosigkeit als ein Aspekt der Reproduktionsbiographie und ihr Einfluss auf die postreproduktive Sterblichkeit von Männern.

Es wird geschätzt, dass 15% der Paare im reproduktionsfähigen Alter infertil sind und in der Hälfte der Paare die Ursache auf Seiten des Mannes liegt. Etwa 7% aller Männer werden im Laufe ihres Lebens mit dem Problem einer eingeschränkten Fruchtbarkeit konfrontiert (Nieschlag 2009). Es wird geschätzt, dass 76% aller andrologischen Erkrankungen mit Fertilitätsstörungen einhergehen (Tüttelmann und Nieschlag 2009, S. 93f.).

Lange Zeit war die reproduktive Gesundheit von Männern ein vernachlässigter Forschungsgegenstand. Obwohl die Erforschung reproduktiver Störungen mit einem verzögerten Anlauf auch bei Männern zunehmend an Bedeutung gewinnt, sind 50% der Ursachen männlicher Unfruchtbarkeit unbekannt (Krause 2011, S. 171). Noch weniger erforscht sind die Auswirkungen männlicher Fruchtbarkeitsstörungen auf die Gesundheit und Sterblichkeit.

Zwar gibt es eine Vielzahl von Studien, die einen langfristigen Effekt der Kinderlosigkeit auf die Gesundheit und Sterblichkeit von Frauen nachweisen konnten (Doblhammer 2000, Grundy und Tomassini 2005, Hurt et al. 2006, Grundy und Kravdal 2010). Es gibt aber nur wenige Studien, die den Zusammenhang zwischen Kinderlosigkeit und Sterblichkeit bei Männern untersucht haben (Ringbäck Weitoft et al. 2004, Grundy und Tomassini 2006, Grundy und Kravdal 2007, Grundy und Kravdal 2010).

Überdies weist diese spärliche Forschung zum Zusammenhang zwischen Reproduktion und Gesundheit (einschließlich Sterblichkeit) Lücken auf. Studien, die den Einfluss der Kinderlosigkeit auf die Gesundheit bzw. Sterblichkeit untersucht haben, unterscheiden nicht zwischen biologischen und sozialen Aspekten der Kinderlosigkeit. Die Abwesenheit leiblicher Kinder wird mit biologischer Unfruchtbarkeit gleichgesetzt. Die Wechselbeziehung zwischen biologischen und sozialen Faktoren der Reproduktion und ihr Einfluss auf die Gesundheit und Sterblichkeit werden im Allgemeinen nicht berücksichtigt.

Die tatsächlich realisierte Kinderzahl ist aber nur ein indirekter Hinweis für die biologische Fruchtbarkeit, da ein Mann (bzw. eine Frau) aus mehreren Gründen kinderlos bleiben kann: eigene Fruchtbarkeitsstörungen, Fruchtbarkeitsstörungen auf Seiten der Partnerin/des Partners, das Fehlen einer potentiellen (Fortpflanzungs-)Partnerin/eines (Fortpflanzungs-)Partners oder eine bewusste Entscheidung gegen Kinder. Aus diesem Grund ist es plausibel zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Reproduktion und Sterblichkeit biologische Parameter als direkte Marker der Fruchtbarkeit heranzuziehen, wie z.B. Spermienparameter.

Nach dem Kenntnisstand der Autorin gibt es bis jetzt nur eine Studie, die den Zusammenhang zwischen biologischer Fruchtbarkeit und Mortalität unter Berücksichtigung der Kinderzahl bei Männern untersucht hat (Jensen et al. 2009). Der Grund liegt darin, dass es kaum Studien gibt, die zusätzlich zu Angaben über die tatsächlich realisierte Kinderzahl auch über Daten zu biologischen Parametern der Fruchtbarkeit verfügen.

In der vorliegenden Arbeit dienen Spermioogramme von Patienten der Geburtsjahrgänge 1892 bis 1941, die die Kinderwunschsprechstunde der Universitätsklinik in Marburg in den Untersuchungsjahren 1949 bis 1994 aufgesucht haben, als Datenbasis.

Der Beitrag der Arbeit liegt darin, dass bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Reproduktion und Mortalität nach biologischen (Spermienparameter) und sozialen Faktoren (Kinderlosigkeit per se) ungewollter Kinderlosigkeit differenziert wird. Es soll der Zusammenhang zwischen Fertilität (biologische Fruchtbarkeit) und Sterblichkeit als Marker der allgemeinen Gesundheit im Lebenslauf in Abhängigkeit von der Fekundität (leibliche Vaterschaft) untersucht werden. Daten zur spezifischen Morbidität wurden auch erhoben, werden aber bei der Auswertung dieser Fragestellung nicht berücksichtigt.

Die vorliegende Arbeit knüpft an die Ergebnisse der Vorgängerstudien von Groos et al. (2006), Seydel (2010) und Westerman (2011) an. Aus dem Datensatz dieser Studien wurde unerwarteter Weise eine höhere Mortalität subfertiler Männer auch ohne eine fassbare Grunderkrankung oder eine sonstige Komorbidität beobachtet (Groos et al. 2006, Seydel 2010). Eine plausible Erklärung im Sinne eines pathophysiologischen Verursachungsmechanismus für die gefundene erhöhte Mortalität von Männern mit subnormaler Fertilität, aber ansonsten gleicher Gesundheit wie bei Männern mit normaler Fertilität, konnte bei der Durchsicht der Literatur nicht gefunden werden.

Es soll deshalb der Zusammenhang zwischen biologischer Fruchtbarkeit (Fertilität) und

Mortalität im Rest der Biographie dieser Männer durch Befragung der überlebenden ehemaligen Patienten (Fälle-Befragung) bzw. durch Befragung Hinterbliebener bereits verstorbener Patienten (Proxy-Befragung) zur Reproduktions- und Partnerschaftsbiographie weiter untersucht werden.

Ein Nachweis langfristiger Effekte ungewollter Kinderlosigkeit auf die Sterblichkeit könnte insofern von klinischer Relevanz sein, als dass Kinderlosigkeit ein Risikofaktor für den allgemeinen Gesundheitszustand von Männern im höheren Lebensalter sein könnte, die ihre reproduktive Phase längst abgeschlossen haben.

Obwohl Störungen der Spermatogenese keine klinischen Symptome verursachen, sondern nur an zytologischen Veränderungen des Ejakulates erkennbar werden, wurde bereits 1967 Infertilität durch die Scientific Group on the Epidemiology of Infertility der WHO als Krankheit anerkannt. Entsprechend der WHO Definition wird reproduktive Gesundheit aufgefasst als

“... a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity, in all matters relating to the reproductive system and its functions and processes. Reproductive health, therefore, implies that people are able to [...] have the capability to reproduce and the freedom to decide if, when, and how often to do so.” (WHO 1967)

Fertilitätsstörungen unterscheiden sich von anderen Erkrankungen dadurch, dass sie erst im reproduktiven Alter und zumeist erst im Falle eines unerfüllten Kinderwunsches manifest werden. Fertilitätsstörungen können des Weiteren nicht als dichotome Ereignisse erfasst werden. Vielmehr handelt es sich um ein Kontinuum einer Vielzahl von Ausprägungen, die sowohl in ihrem Schweregrad (von nahezu uneingeschränkt fruchtbar bis komplett unfruchtbar) als auch zeitlich variabel (primäre und sekundäre Infertilität) sein können.

In der vorliegenden Arbeit wird unter Fertilität die biologische Fruchtbarkeit und unter Fekundität die leibliche Vaterschaft verstanden, d.h. ob ein Mann im reproduktiven Alter ein leibliches Kind gezeugt hat.

1.2. Biologische und medizinische Grundlagen männlicher Infertilität

1.2.1. Definition männlicher Infertilität

In der vorliegenden Studie wird der Begriff der Fekundität entgegen seiner ursprünglichen

Bedeutung auch für Männer übernommen. Dem allgemeinen Verständnis nach bezieht er sich auf die Anzahl tatsächlich geborener Kinder¹. Unter dem Begriff der Fertilität wird die biologische Fruchtbarkeit (Zeugungsfähigkeit) des Mannes verstanden.

Infertilität bezeichnet bei der Frau die Unfähigkeit zu konzipieren und beim Mann eine Schwangerschaft zu induzieren (Nieschlag 2009, S. 6). Auch wenn sich in Deutschland der globale Gebrauch des Begriffes Infertilität zunehmend durchgesetzt hat, wird gegen eine derartige generelle Verwendung eingewandt, dass eine *Subfertilität* vorliegen, d.h. grundsätzlich die Fähigkeit erhalten sein kann, ein Kind zu zeugen oder zu konzipieren, z.B. mit einem anderen Partner. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Studie in Übereinstimmung mit Nieschlag (2009) unter dem Begriff Infertilität „jedwede [...] Störung der Fertilität“ (S. 6) verstanden. Nach der WHO Definition liegt Infertilität vor, wenn bei einem Paar trotz regelmäßigem, ungeschütztem Geschlechtsverkehrs nach mehr als 24 Monaten keine Schwangerschaft eingetreten ist. In der medizinischen Praxis (klinische Definition) spricht man bereits von Infertilität, wenn innerhalb von 12 Monaten eine Konzeption nicht stattfand (Nieschlag 2009, S. 6, Krause 2011, S. 161). Dabei kann es sich um *primäre Infertilität* handeln, wenn bisher noch gar keine Schwangerschaft induziert wurde, oder um eine *sekundäre Infertilität*, wenn bereits einmal eine Schwangerschaft induziert wurde. Während der Begriff der Infertilität sowohl bei Männern als auch bei Frauen Anwendung findet, ist der Begriff der *Infekundität* den Frauen vorbehalten. Er bezeichnet den Umstand, dass eine eingetretene Schwangerschaft bis zur Geburt eines lebensfähigen Kindes nicht ausgetragen werden kann. Auch hier kann zwischen *primärer und sekundärer Infekundität* unterschieden werden (Nieschlag 2009, S. 6).

1.2.2. Spermatogenese und endokrine Regulation der Hodenfunktion

Im Sinne der reproduktiven Gesundheit des Mannes können Störungen der Spermatogenese als eine Erkrankung verstanden werden. Die Symptomatik der Spermatogenesestörungen zeigt sich in erster Linie in der offensichtlichen Infertilität, d.h. der Unfähigkeit eine Schwangerschaft zu erzeugen (Nieschlag 2009, S. 6). Im Vergleich zu anderen Störungen im

¹ Im angloamerikanischen Sprachgebrauch werden die Begriffe parity bzw. fertility zur Bezeichnung der Anzahl tatsächlich geborener Kinder verwendet.

menschlichen Organismus verursachen Spermatogenesestörungen keine klinischen Symptome. Sie sind vielmehr an zytologischen Veränderungen des Ejakulates erkennbar, insofern die Samenzellzahl herabgesetzt, die Samenzellmotilität schlecht und der Anteil morphologisch abnormer Zellen erhöht ist (Krause 2011, S. 161). Solche Störungen werden erst evident, wenn ein konkreter Kinderwunsch entsteht und dieser nicht erfüllt werden kann. Darüber hinaus ist die hohe Prävalenz von Infertilität ein Indikator für die Sensibilität und Störanfälligkeit der reproduktiven Funktionen. Die häufige Zellteilung und die hohe DNA-Replikationsquote machen die Keimzellen extrem anfällig gegenüber Expositionen. Diese können je nach Ausmaß und Dauer zu einer reversiblen oder irreversiblen Unterdrückung der Spermatogenese und damit zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Infertilität des Mannes führen (Sartorius und Handelsman 2009, S. 342).

Der hypothalamisch-hypophysäre testikuläre Regelkreis besitzt eine zentrale Rolle bei der physiologischen Regulation der Hodenfunktion. Da Regulationsstörungen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse eine wichtige Rolle bei Störungen der Spermatogenese und Infertilität spielen, soll kurz auf die physiologischen Grundlagen der endokrinen Regulation der Hodenfunktion eingegangen werden. Die folgende Darstellung orientiert sich - wenn nicht anders angegeben - an den Ausführungen von Weinbauer et al. (2009).

Die Regulation der Hodenfunktion erfolgt zentral durch das im Hypothalamus gebildete Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH). Die Sekretion von GnRH aus dem Hypothalamus bzw. aus den Gefäßen des hypothalamisch-hypophysären Pfortaderkreislaufs in die Hypophyse erfolgt pulsatil und führt dort in den Gonadotropin produzierenden Zellen der Adenohypophyse zur Synthese und Freisetzung der beiden Gonadotropine Luteinisierendes Hormon (LH) und Follikelstimulierendes Hormon (FSH). Das Gonadotropin LH gelangt über die Blutbahn zum Hoden und stimuliert dort in den Leydig-Zellen die Testosteronproduktion. Ohne LH würde es zu einem rapiden Absinken der Testosteronproduktion und zur Atrophie der Leydig-Zellen kommen. FSH wirkt auf die Sertoli-Zellen in den Tubuli seminiferi und stimuliert dort zusammen mit dem intratestikulären Testosteron die Spermatogenese. FSH und LH/Testosteron sind damit die wichtigsten parakrinen Regulatoren der Spermatogenese. Das vom Hoden in die Blutbahn sezernierte Testosteron übt wiederum im Sinne eines negativen Feedbacks eine regulative Wirkung auf die hypothalamische GnRH- und hypophysäre LH- Sekretion aus.

Die klinische Manifestation eines Androgendefizits bzw. dessen klassischer Symptome wie Spermatogenesestörungen und in Folge Infertilität sind das Ergebnis lang andauernder mäßiger oder schwerer Störungen der Regulation auf verschiedenen Ebenen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse. Der pathophysiologische Hintergrund testikulärer Dysfunktionen beruht möglicherweise auf Mechanismen der ontogenetischen Regression, die sich durch eine Hemmung der GnRH-Sekretion und eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber negativem testikulärem Feedback manifestieren (Handelsman und Dong 1992). Die evolutionäre Bedeutung der ontogenetischen Regression ist weitgehend ungeklärt. Die veränderte Sekretion von Gonadotropinen und Testosteron dient der Anpassung an schwierige Umweltbedingungen, unter denen der Fortpflanzungserfolg reduziert erscheint. Erscheinen die Umweltbedingungen für die Fortpflanzung förderlich, normalisieren sich die reproduktiven Funktionen bzw. die Fruchtbarkeit wieder (Sartorius und Handelsman 2009, S. 341). Die Mechanismen der ontogenetischen Regression werden bei vielen systemischen, insbesondere bei chronischen und schweren akuten Erkrankungen wirksam (Woolf et al. 1985, Handelsman und Dong 1992). Die Hemmung reproduktiver Funktionen geschieht mit dem Ziel, dass keine reproduktive Energie verloren geht, wenn Reproduktion unsicher erscheint.

Vor dem Hintergrund der relativ langen Dauer der Spermatogenese von 74 Tagen (Bergmann 2011, S. 12) und damit einer gewissen Zeitspanne bis zur Manifestation einer Infertilität, wird eine zeitnahe Hemmung der Infertilität durch eine Abnahme der Libido und Sexualfunktion in Folge einer erniedrigten Androgensekretion erreicht. Dieser hypothalamisch über die GnRH-Sekretion regulierte und mit einem Androgendefizit einhergehende physiologische Mechanismus ist zwar aus evolutionärer Perspektive für kurze Perioden sinnvoll, kann aber bei länger andauernden Erkrankungen einen schädlichen Einfluss auf die Gesundheit haben, da es zu einer Addition der negativen Einflüsse eines Androgenmangels zu den negativen Einflüssen der zugrunde liegenden Erkrankung kommen kann (Sartorius und Handelsman 2009, S. 356). Die Frage, ob ein Androgenmangel, der durch eine chronische Erkrankung verursacht wird, einen protektiven, schädlichen oder neutralen Einfluss hat, kann bislang kaum beantwortet werden (ebd.). Bei vielen vorübergehenden Erkrankungen kann jedoch davon ausgegangen werden, dass ein Androgendefizit keinen lang anhaltenden Einfluss auf die Gesundheit hat.

1.2.3. Ursachen und Diagnostik männlicher Infertilität

Ursachen

Es wird geschätzt, dass 20% der Ursachen ungewollter Kinderlosigkeit beim Mann, 39% bei der Frau, 26% bei Mann und Frau vorliegen und dass bei 15% der ungewollt kinderlosen Paare keine Störung erkennbar ist (Nieschlag 2009, S. 6). Dieser prozentualen Verteilung entsprechend kann angenommen werden, dass bei Fertilitätsstörungen bekannter Ursache 46% der Ursachen beim Mann liegen. Fertilitätsstörungen unbekannter Ursache, die sogenannte idiopathische Infertilität, nehmen einen Anteil von 30% an allen Diagnosen andrologischer Krankheitsbilder ein (Tüttelmann und Nieschlag 2009, S. 93). Mit ca. 76% zählen Fertilitätsstörungen zu den häufigsten andrologischen Erkrankungen des Mannes (ebd.).

Männliche Fertilitätsstörungen können nach der Lokalisation der Ursache und nach der Art der Ursache klassifiziert werden (Tüttelmann und Nieschlag 2009). Die Störungen können im Bereich der Testes, der ableitenden Samenwege, der akzessorischen Geschlechtsdrüsen, der Samendeposition und der Androgenzielorgane liegen. Es können aber auch der Hypothalamus und die Hypophyse betroffen sein. Je nach Lokalisation der Störung (pretestikulär, testikulär und posttestikulär) können genetische, endokrine und inflammatorische Ursachen vorliegen. Mögliche Ursachen für Fertilitätsstörungen können aber auch Allgemeinerkrankungen, systemische und immunologische Erkrankungen, Infektionen und Tumore, Genitalveränderungen, exogene Faktoren wie Medikamente, Umwelt- und berufliche Expositionen, Lebensstilfaktoren wie Rauchen und Alkoholkonsum und psychische Faktoren sein. Einen Überblick über diese und weitere Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen geben Tüttelmann und Nieschlag (2009), Brinkworth und Handelsman (2009) und Krause (2011). Des Weiteren muss angenommen werden, dass bei Männern mit Fruchtbarkeitsstörungen mehr als eine Ursache, d.h. eine Kombination von Ursachen (multifaktorielle Kausalität) vorliegen kann, die einen interaktiven Effekt haben können (Comhaire et al. 2006).

Bezogen auf die jüngere Zeit fehlen für Deutschland verlässliche Daten, die sich auf die Gesamtpopulation beziehen. Es liegen oft nur Befunde von Paaren vor, die Maßnahmen der künstlichen Befruchtung in Anspruch genommen haben. Entsprechend den Angaben des Deutschen IVF-Registers 2011, welches Daten über die Indikationen für Behandlungen mit

künstlicher Befruchtung (IVF, IVF, ICSI) bereit hält, überwiegen bei der Frau als Ursachen für Kinderlosigkeit mit 35% die Schädigung des Eileiters (Tubenpathologie) und beim Mann mit 7,43% (IVF) bzw. 29,11% (ICSI) eine eingeschränkte Samenqualität (siehe Deutsches IVF-Register (DIR) Jahrbuch (2011)).

Bei der Infertilität bekannter Ursache (42,6%) ist die Varikozele mit 14,8% die häufigste Ursache männlicher Unfruchtbarkeit, gefolgt von Infektionen (9,3%), Lageanomalien der Testes (8,4%), „Anderen“ Ursachen (5,0%), Autoantikörpersyndrom gegen Spermien (3,9%) und Hodentumoren (1,2%). Bei der idiopathischen Infertilität (30%), für die keine klare Ursache identifiziert werden kann, handelt es sich um eine sehr heterogene Patientengruppe, deren Fertilitätsstörungen verschiedenste Ursachen haben können (Tüttelmann und Nieschlag 2009). Krause (2011) geht sogar von 50% unbekannter Ursachen aus.

Diagnostik

Die Untersuchung des Ejakulates ist von zentraler Bedeutung bei der Beurteilung der Fertilität des Mannes. In diesem Abschnitt werden Standardverfahren zur Untersuchung des Ejakulates vorgestellt und Normwerte zur Bewertung zentraler Ejakulatparameter eingeführt. Zur Standardejakulatanalyse gehört die Bestimmung folgender Parameter:

- Volumen
- pH-Wert
- Spermienkonzentration
- Spermiengesamtzahl
- Spermienmotilität
- Spermienmorphologie
- Spermienvitalität
- Vorhandensein von Rundzellen, Leukozyten und Spermienantikörpern

Da die Qualität des Ejakulates von intraindividuellen (biologischen) Faktoren und die Qualität der Ejakulatanalyse von der verwendeten Untersuchungsmethodik abhängig sind (Castilla et al. 2006), ist eine Standardisierung der Rahmenbedingungen für die Gewinnung, Untersuchung und Beurteilung des Ejakulates notwendig. Die Untersuchung und Beurteilung

des Ejakulates sollte deshalb grundsätzlich nach den Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erfolgen, die erstmals 1980 ausführlich im *WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-cervical mucus interaction* beschrieben wurden und 2010 aktualisiert in der 5. Auflage, dem *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Sperm*, vorliegen. Die Beschränkung der Darstellung auf die Standardverfahren der Ejakulatanalyse in der vorliegenden Studie ist darin begründet, dass es sich um etablierte Verfahren zur routinemäßigen Bestimmung der Ejakulatparameter handelt, die bis heute noch von klinischer Bedeutung bei der Beurteilung männlicher Fertilitätsstörungen sind.² Die derzeit von der WHO (2010) herausgegebenen gültigen Normwerte der wichtigsten Ejakulatparameter gibt Tabelle 1 wieder.³

Ejakulatparameter	Untere Referenzgrenzen
Ejakulatvolumen (ml)	1,5 (1,4-1,7)
Spermiengesamtzahl (10^6 /Ejakulat)	39 (33-46)
Spermienkonzentration (10^6 /ml)	15 (12-16)
Gesamtmotilität (progressiv+nicht progressiv) (%)	40 (38-42)
Spermienmorphologie (normal geformt) (%)	4 (3,0-4,0)

Tabelle 1: Untere Referenzgrenzen der wichtigsten Ejakulatparameter nach WHO (2010)
(Entnommen aus: WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Sperm Fifth Edition, S. 224)

Die folgende Darstellung der Standardverfahren zur Analyse des Ejakulates orientiert sich an

² Das *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Sperm* (2010) beinhaltet neben routinemäßig durchgeführten Standardverfahren der Ejakulatanalyse weitere fakultative Tests, die unter bestimmten Voraussetzungen oder laborabhängig durchgeführt werden können. Zu diesen gehören biochemische Untersuchungen des Seminalplasmas, die als Markersubstanzen Aufschluss über den Funktionszustand verschiedener akzessorischer Drüsen wie Prostata, Samenblase oder Nebenhoden fungieren und deren Funktionsstörungen zu einer Beeinträchtigung der Fertilität führen können. Darüber hinaus werden Tests für Forschungszwecke wie z.B. reaktive Sauerstoffradikale, Zona-Pellucida-Interaktionstests, Akrosomenreaktionstests, Hamster-Oozyten-Penetrationstest erörtert, die gegenwärtig noch nicht zu den Routineverfahren gehören. Eine Übersicht über weitere Verfahren findet sich in Andrologie (2009) und WHO (2010).

³ Grundlage für die im WHO Handbuch (2010) empfohlenen Referenzbereiche und Referenzgrenzen zur Bestimmung der Spermienqualität sind 4500 Spermaproben von in eine Studie der WHO eingeschlossenen Männern aus 14 Ländern von 3 Kontinenten, von denen 1941 Väter sind, d.h. innerhalb einer Zeit von 12 Monaten oder weniger eine Schwangerschaft bei ihrer Partnerin induzierten (Cooper et al. 2009). Eine Übersicht über die Verteilung der Spermienparameter dieser Väter gibt Tabelle A 1.2. auf Seite 225 im WHO (2010) wieder. Ein einseitiges unteres 5%-iges Konfidenzintervall (Referenzintervall) zur Bestimmung von Grenzwerten, unterhalb derer eine Infertilität vorliegt, wurde einem zweiseitigen 2,5%-igen unteren und oberen Konfidenzintervall vorgezogen, weil hohe Werte relevanter Spermienparameter (Konzentration, Morphologie, Motilität) keinen negativen Einfluss auf die Fertilität haben (WHO 2010, S. 3 und 223). Gleichzeitig wurden die Grenzwerte für die Ejakulatparameter gegenüber den Vorgaben von 1999 für Volumen (2,0ml auf 1,5ml), Spermienkonzentration (20 Mio./ml auf 15 Mio./ml), Spermienmotilität (50% auf 32% PR) und Spermienmorphologie (>30% auf 4%) korrigiert (siehe zum Vergleich WHO Manual 1999).

den neuen Kriterien des WHO Laboratory Manuel for the Examination and Processing of Human Sperm (2010) und an den Ausführungen von Cooper (2009).

Ejakulatgewinnung

Hinsichtlich der Ejakulatgewinnung ist eine Standardisierung der Rahmenbedingungen erforderlich, um eine Vergleichbarkeit der Werte zu erreichen. Der Patient sollte deshalb eine Karenzzeit von mindestens 48 Stunden und höchstens 7 Tagen einhalten (WHO 2010, S. 10). Denn mit zunehmender sexueller Abstinenz steigen die Spermienzahl im Ejakulat und das Ejakulatvolumen. Aufgrund physiologischer Schwankungen verschiedener Ejakulatparameter sollte sich die Beurteilung der Fertilität auf mindestens zwei, vorzugsweise drei Ejakulatanalysen stützen. Um jegliche Einflüsse von Temperaturschwankungen und der Zeit zwischen Ejakulatgewinnung und Beginn der Laboruntersuchung zu vermeiden, sollte das Ejakulat in der Praxis oder einem entsprechenden Zentrum in einem geeigneten Raum unmittelbar vor der Laboruntersuchung gewonnen werden (WHO 2010, S. 10).

Ejakulatuntersuchung

Gegenstand der Ejakulatanalyse ist eine makroskopische und mikroskopische Untersuchung des Ejakulats. Zur makroskopischen Untersuchung gehören die Beurteilung von Verflüssigungszeit, Viskosität, Aussehen, pH-Wert und Volumen (WHO 2010, S. 13ff). Auf diese soll bis auf das Ejakulatvolumen im Folgenden nicht weiter eingegangen werden, da sie keinen Einfluss auf die Fertilität haben.

Bestandteil der mikroskopischen Untersuchung ist die Bestimmung der Spermienzahl, Spermienmotilität, Spermienvitalität (bei niedriger Motilität) und Spermienmorphologie. Die Untersuchung sollte nach Verflüssigung des Ejakulats, die normalerweise innerhalb von 15 Minuten eintritt, maximal jedoch 1 Stunde nach Ejakulation erfolgen, um eine die Qualität der Spermien beeinträchtigende Dehydration oder Temperaturschwankungen zu vermeiden (WHO 2010, S. 13).

Makroskopische Ejakulatuntersuchung

Ejakulatvolumen

Um das Ejakulatvolumen genau messen zu können, sollte die Spermaprobe durch Masturbation vorzugsweise in einen weithalsigen, graduierten Zylinder gewonnen werden. Dieses Gefäß macht die Überführung des Ejakulats in andere Gefäße zur weiteren Untersuchung überflüssig und minimiert dadurch das Risiko, dass Ejakulatreste an diesen haften bleiben und das Volumen unterschätzt wird. Alternativ kann die Spermaprobe in vorher gewogene Becher gewonnen werden, die nach Probegewinnung erneut gewogen werden. Das Gewicht entspricht dann dem Volumen, da 1g Ejakulat 1ml entspricht (WHO 2010, S. 15). Eine genaue Messung des Ejakulatvolumens ist unabdingbar für die Bestimmung der Spermiengesamtzahl. Der untere Normwert für das Ejakulatvolumen liegt bei 1,5ml.

Mikroskopische Ejakulatuntersuchung

Spermienkonzentration

Die Bestimmung der Spermienkonzentration erfolgt am Nativpräparat. Vor der Zählung werden die Spermien mit einer Lösung zur Fixierung verdünnt. Die Untersuchung erfolgt mit einem Phasenkontrastmikroskop bei 200 oder 400facher Vergrößerung mittels Zählung in einer sogenannten Neubauer-improved-Zählkammer. Um die Spermienkonzentration zu erhalten, wird die Zahl der in einem definierten Kammervolumen gezählten Spermien durch Multiplikation mit dem Verdünnungsfaktor ermittelt. Der untere Grenzwert für die Spermienkonzentration liegt bei 15 Mio. Spermien pro ml Ejakulat. Es werden nur intakte Spermien mit Kopf und Schwanz, der aus Mittel-, Haupt- und Endstück besteht, gezählt (WHO 2010, S. 35, Cooper 2009, S. 134).

Spermiengesamtzahl

Während die Spermienkonzentration pro ml Ejakulat angegeben wird, wird die Spermiengesamtzahl für die gesamte Menge des Ejakulats bestimmt, indem die zuvor gemessene Spermienkonzentration mit dem Ejakulatvolumen multipliziert wird (WHO 2010, S. 33). Der untere Grenzwert für die Spermiengesamtzahl liegt bei 39 Mio. Spermien pro Ejakulat. Die Spermiengesamtzahl hängt von mehreren Faktoren ab. Mit zunehmender

Karenzzeit nimmt die Spermienzahl zu. Nach 10 Tagen erreicht sie ihren maximalen Wert. Sie hängt des Weiteren vom Hodenvolumen ab. Männer mit kleinen Testes zeigen jedoch keinen abstinenzabhängigen Anstieg der Spermienzahl (Cooper 2009, S. 134).

In den Richtlinien der WHO (2010) wird im Vergleich zu den Richtlinien von 1999 die Spermiengesamtzahl und nicht mehr die Spermienkonzentration als Hauptkriterium zur Beurteilung der Fertilität des Mannes herangezogen. Diese Festlegung ergibt sich aus der biologischen Relevanz dieses Parameters. Denn im Gegensatz zu Spermienkonzentration ist die Spermiengesamtzahl ein besserer Marker der testikulären Funktion (Spermienproduktion) (Cooper 2009, S. 134). Die Spermienkonzentration eignet sich weniger gut als Messwert zur Bestimmung der testikulären Funktion, da die aus den Hoden sezernierte Menge von Spermien durch Flüssigkeiten akzessorischer Geschlechtsdrüsen, von Sekreten des Nebenhodens, der Samenblase und der Prostata verdünnt wird und die Spermienkonzentration von der Funktionsfähigkeit dieser Organe abhängig ist (Cooper 2009, S. 134). Daraus resultiert, dass in der Diagnostik männlicher Infertilität der genauen Bestimmung des Ejakulatvolumens ein noch höherer Stellenwert als bis jetzt zukommt. Obwohl Spermienkonzentration kein Marker der testikulären Funktion ist, korreliert sie mit Fertilisation und Schwangerschaftsraten (WHO 2010, S. 43).

Spermienmotilität

Die mikroskopische Untersuchung der Spermienmotilität erfolgt mittels Zählung bei 200 oder 400facher Vergrößerung am unverdünnten nativen Präparat. Sie sollte vorzugsweise 30 Minuten, in jedem Fall aber innerhalb der ersten Stunde nach Ejakulation entweder bei Raumtemperatur (20-24°C) oder optimal bei 37°C durchgeführt werden, um einen schädigenden Einfluss von Dehydrierung und Temperaturschwankungen auf die Motilität zu vermeiden (WHO 2010, S. 21f, Cooper 2009, S. 133). Die Bestimmung der Spermienmotilität kann unter zwei Gesichtspunkten erfolgen: Als prozentualer Anteil beweglicher Spermien an der Gesamtpopulation und als Bewegungsqualität der Spermien. Die Bewegungsqualität wird nach dem prozentualen Anteil der Spermien nach folgenden Bewegungskategorien beurteilt (Cooper 2009, S. 133):

- Progressive Motilität (PR): Hierzu zählen alle raumgewinnenden Bewegungen, sowohl linear als auch in großen Bögen (bisher a+b)⁴, unabhängig von der Geschwindigkeit
- Nichtprogressive Motilität (NP): nicht progressive Bewegungen wie Flagellation auf der Stelle oder Bewegung im kleinen Kreis (bisher c)
- Immotilität (IM): Es ist keine Bewegung erkennbar (bisher d)

Zur Beurteilung der Motilität werden nur intakte Spermien herangezogen, weil nur intakte Spermien bei der Bestimmung der Spermienkonzentration berücksichtigt werden (WHO 2010, S. 23). Bei der Bewertung der Motilität ist es wichtig die Gesamtmotilität (PR+NP) oder die progressive Motilität (PR) zu bestimmen (WHO 2010, S. 22). Der untere Grenzwert für die Gesamtmotilität (PR+NP) liegt bei 40%, für progressive Motilität (PR) bei 32%. Die Gesamtzahl progressiv motiler Spermien im Ejakulat (Spermiengesamtzahl x Anteil progressiv beweglicher Spermien) ist von biologischer Relevanz (WHO 2010, S. 26).

Spermienmorphologie

Die Spermienmorphologie wird an einem luftgetrockneten, fixierten und gefärbten Ausstrich bei 1000facher Vergrößerung bestimmt.⁵ Die Anfertigung von Ausstrichen zur Beurteilung der Morphologie sollte innerhalb von 30 bis 60 Minuten nach Ejakulation erfolgen (WHO 2010, S. 10). Die Beurteilung der Morphologie konzentriert sich auf die Suche nach normal geformten Spermien, die unter biologischen Bedingungen den endozervikalen Mukus erreichen (Cooper 2009, S. 136, WHO 2010, S. 57). Ein Spermium gilt als normal, wenn sein Kopf und Schwanz normal geformt sind.⁶ Für die Beurteilung der Morphologie werden nur Spermien mit Kopf und Schwanz herangezogen. Der untere Grenzwert für normal geformte Spermien liegt bei einem Anteil von 4%. Der relativ geringe Anteil von normal geformten Spermien ergibt sich daraus, dass auch bei normalen Männern nur wenige fertilisierungsfähige Spermien produziert werden, da nur ein geringer Anteil an die Zona pellucida binden kann (Cooper 2009, S. 136). Nach WHO-Empfehlungen wird zur Beurteilung

⁴ Die in der früheren Ausgabe des WHO Handbuchs (1999) empfohlene Unterteilung der progressiv motilen Spermien in schnell (a) und langsam (b) wurde aufgegeben, da eine genaue Beurteilung der Geschwindigkeit aufgrund der subjektiven Untersuchung sehr schwierig ist und zu Verwirrung geführt hat (WHO 2010, S. 22).

⁵ Zur Übersicht über Methoden zu Anfertigung von Ausstrichen und Färbemethoden siehe WHO 2010, S. 58-67.

⁶ Zu morphologischen Kriterien eines normal geformten Spermiums siehe WHO 2010, S. 68.

der Spermien der Anteil normal geformter Spermien für die Diagnosestellung als ausreichend betrachtet (WHO 2010, S. 99).

Ein erhöhter Prozentsatz anormal geformter Spermien weist auf Spermatogenesestörungen und in Abhängigkeit von der Lokalisation der Störung auf ein geringeres Fertilisierungspotential hin (WHO 2010, S. 69). Da morphologische Fehlformen mit diversen Störungen der DNA (Fragmentation, chromosomale Aberrationen, Aneuploidie) assoziiert sind, kommt der Kopfform der Spermien bei der Beurteilung von Fehlformen eine besondere Bedeutung zu (WHO 2010, S. 69). Die Gesamtzahl morphologisch normal geformter Spermien (Spermiengesamtzahl x Anteil normal geformter Spermien) ist von biologischer Relevanz.

1.2.4. Prävalenz und Inzidenz und männlicher Infertilität

Angesichts steigender Zahlen kinderloser Frauen wurde die Definition und Prävalenz von Infertilität in jüngster Vergangenheit zunehmend zum Gegenstand wissenschaftlicher Debatten. Einen Überblick über die Auseinandersetzung auf diesem Gebiet geben Habbema et al. (2004). Zwar hat es seit jeher Versuche gegeben die Prävalenz der Infertilität zu schätzen. Es gibt aber nur wenige epidemiologische Schätzungen der Prävalenz medizinisch bedingter ungewollter Kinderlosigkeit. Angaben zur Prävalenz der Infertilität unterliegen einer erheblichen Schwankungsbreite. Einen Überblick geben Templeton (1992), Templeton (1995), Schmidt und Münster (1995), Brähler et al. (2001), Irvine (1998). Schätzungen für Deutschland gehen von einer Prävalenz der Infertilität von 15 bis 20% der Paare im reproduktiven Alter aus (Bruckert 1991, Juul et al. 1999). Von diesen Paaren bleiben 5% von dauerhafter Infertilität betroffen (Lebenszeitprävalenz) (Templeton 1992, Templeton 1995, Brähler et al. 2001, Gnoth et al. 2004). Geht man davon aus, dass bei etwa 50% der Paare mit unerfülltem Kinderwunsch auch beim Mann Störungen vermutet werden können, kann davon ausgegangen werden, dass etwa 7% aller Männer im Laufe ihres Lebens an einer Fertilitätsstörung leiden (Nieschlag 2009, S. 9).

Der Grund für Schwierigkeiten in der genauen Bestimmung der Prävalenz der Infertilität liegt darin, dass groß angelegte bevölkerungsbezogene Studien fehlen. Der Anteil kinderloser Frauen kann nicht auf der Basis amtlicher Daten berechnet werden, da nur Lebendgeborene aus der aktuellen Ehe registriert und Kinder aus früheren Ehen nicht erfasst werden. Des

Weiteren ist es schwierig zu entscheiden, ob es sich bei den Paaren um eine aktuelle ungewollte oder um eine langfristig bestehende Kinderlosigkeit handelt. Nicht jede aktuelle Kinderlosigkeit muss in eine langfristige übergehen. Zum anderen lässt sich nicht immer mit Sicherheit sagen, ob es sich um eine gewollte oder ungewollte Kinderlosigkeit handelt, da Paare die Entscheidung offen lassen und entweder eingeschränkt verhüten oder nur eingeschränkt die Realisierung des Kinderwunsches verfolgen (Brähler et al. 2001). Historische Untersuchungen über die Veränderung der Anteile kinderloser Frauen deuten darauf hin, dass es sich bei der Zunahme der Kinderlosigkeit in erster Linie um eine gewollte Kinderlosigkeit handelt, die aufgrund einer mit zunehmendem Alter sinkenden Fekundität in eine ungewollte Kinderlosigkeit münden kann (zur Übersicht siehe Brähler et al. 2001).

Neben bevölkerungsbezogenen Studien (Mikrozensus 2008) gibt es klinische Untersuchungen, die die Fertilität als Konzeptionswahrscheinlichkeit begreifen und die Prävalenz von Infertilität als eine individuelle Prognose auf eine Spontankonzeption anhand der Dauer des bisher unerfüllten Kinderwunsches berechnen (siehe z.B. Gnoth et al. 2004, Gnoth et al. 2005). Die Zeit bis zum Eintritt einer Schwangerschaft (time to pregnancy, TTP) wird als Maß der menschlichen Fruchtbarkeit aufgefasst, die neben dem Alter der weiblichen Partnerin der stärkste prognostische Faktor für Infertilität ist⁷ (Gnoth et al. 2005, Nieschlag 2009, S.7). Voraussetzung für die Definition von Subfertilität und Infertilität ist die Bestimmung der normalen Fertilität (Konzeptionswahrscheinlichkeit) in einer Population. Tabelle 2 gibt die geschätzte kumulative Konzeptionswahrscheinlichkeit für die Gesamtgruppe von Frauen mit Kinderwunsch und für die Gruppe derjenigen Frauen, die schließlich schwanger wurden, wieder. In der ersten Gruppe wurden lediglich 8% der Frauen nicht innerhalb von 12 Zyklen mit Verkehr in den fruchtbaren Tagen schwanger. In der zweiten Gruppe sind dies nur 2% der Frauen. Die meisten Schwangerschaften treten innerhalb der ersten 3 Zyklen auf. Nach Ende des 6ten Zyklus bleiben nur 19% aller Paare bzw. 12% der schließlich erfolgreichen Paare kinderlos.

⁷ Zu den methodischen Besonderheiten und Problemen der Messung von TTP siehe Olsen et al. (1998) und Spira (1998).

Zyklus	1	3	6	12
Kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit (und standard error) für alle Paare	0.38 (0,026)	0.68 (0,026)	0.81 (0,022)	0.92 (0,017)
Kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit (und standard error) für die Paare, die schließlich schwanger wurden	0.42 (0,028)	0.75 (0,025)	0.88 (0,018)	0.98 (0,009)

Tabelle 2: Kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit (Entnommen aus: Gnoth et al. (2007))

Ausgehend von eigenen Berechnungen, geben Gnoth et al. (2003, 2004) eine Prävalenz von 5% definitiv infertiler Paare aus, die nach 48 erfolglosen Monaten nur noch eine sporadische Aussicht auf eine Spontanschwangerschaft haben (Tab. 3).

Prävalenz und neue Definition von Subfertilität und Infertilität: Von allen Paaren mit Kinderwunsch verbleiben		
Nach 6 erfolglosen Zyklen	Etwa 20% zumindest <i>leicht subfertile</i> Paare	50% dieser Paare werden in den nächsten 6 Zyklen konzipieren; die andere Hälfte ist erheblich subfertil oder infertil
Nach 12 erfolglosen Zyklen	Etwa 10% <i>erheblich subfertile</i> Paare (alte klinische Definition von Sterilität)	Etwa 50% dieser Paare haben noch die Aussicht auf eine Spontankonzeption in den nächsten 36 Monaten (!); die andere Hälfte ist infertil
Nach 48 erfolglosen Monaten	Etwa 5% <i>definitiv infertile</i> Paare	Mit nur noch sporadischen Aussichten auf eine Konzeption

Tabelle 3: Definition und Prävalenz von Subfertilität und Infertilität (Entnommen aus: Gnoth et al. (2007))

Bei der Schätzung der Prävalenz sollte berücksichtigt werden, dass Infertilität keine absolute Diagnose beinhaltet, sondern zeitliche Faktoren von großer Bedeutung sind. Im Laufe der Zeit sind auch ohne ärztliche Maßnahmen Schwangerschaften möglich. Eine spontane Schwangerschaftsrate ohne spezifische Behandlung kann am Ende eines zweijährigen Beobachtungszeitraums bei 40% liegen. Snick et al. (1997) geben für Paare mit seit mindestens 12 Monaten bestehendem unerfülltem Kinderwunsch ohne Behandlung eine kumulative Lebendgeburtsrate von 52,5% nach 36 Monaten an. Eine Betrachtung in Abhängigkeit von der Diagnose ergab, dass die höchste kumulative Schwangerschaftsrate mit 60% bei idiopathischer Infertilität und mit 28% bei eingeschränktem Spermogramm war.

Während klinische Studien die Prävalenz von Subfertilität überschätzen, da zum einen nur Paare Eingang in die Untersuchung finden, die medizinische Hilfe in Anspruch nehmen und zum anderen Paare mit primärer Infertilität unter diesen häufiger vertreten sind, berichten dagegen populationsbezogene Studien aufgrund der zugrunde liegenden

Beobachtungsdauer von 24 Monaten über geringere Prävalenzen. Des Weiteren ist in diesen Studien ein gleicher oder höherer Anteil von Paaren mit sekundärer Infertilitätsproblematik anzunehmen. Es kann festgehalten werden, dass die schwankenden Angaben zur Prävalenz von Infertilität auf Unterschiede im Untersuchungsdesign und auf die zugrunde liegende Definition von Infertilität zurückzuführen sind (Irvine 1998).

Demographische Entwicklungen

Zur Beurteilung der zukünftigen Prävalenz der Infertilität müssen demographische Entwicklungen berücksichtigt werden. Das reproduktive Verhalten in westlichen Gesellschaften hat sich in den letzten zwei bis drei Jahrzehnten verändert. Dies wird vor allem in dem starken Anstieg der Zahl kinderloser Frauen in Deutschland sichtbar. Im 2008 waren 23% der Frauen des Geburtsjahrgangs 1964-1968 aus den alten Bundesländern und 11% der Frauen aus den neuen Bundesländern kinderlos (Statistisches Bundesamt, Mikrozensus 2008, graphische Darstellung: BIB). Entsprechende Daten für Männer fehlen.

Die Entscheidung zur Elternschaft wird zunehmend im höheren Lebensalter getroffen. Das Durchschnittsalter der Mütter ist in Deutschland zum Zeitpunkt der Geburt des ersten Kindes von 27,5 Jahren (1998) auf über 30,0 Jahre (2011) angestiegen. Zwischen west- und ostdeutschen Frauen gibt es eine zunehmende Angleichung. Während 1998 in West- und Ostdeutschland die Altersdifferenz 3 Jahren betrug (28,2 Jahre West vs. 25,2 Jahre Ost), lag sie 2008 bei 0,9 Jahren bzw. knapp 11 Monaten (30,2 Jahre West vs. 29,3 Jahre Ost) (Abb. 1).

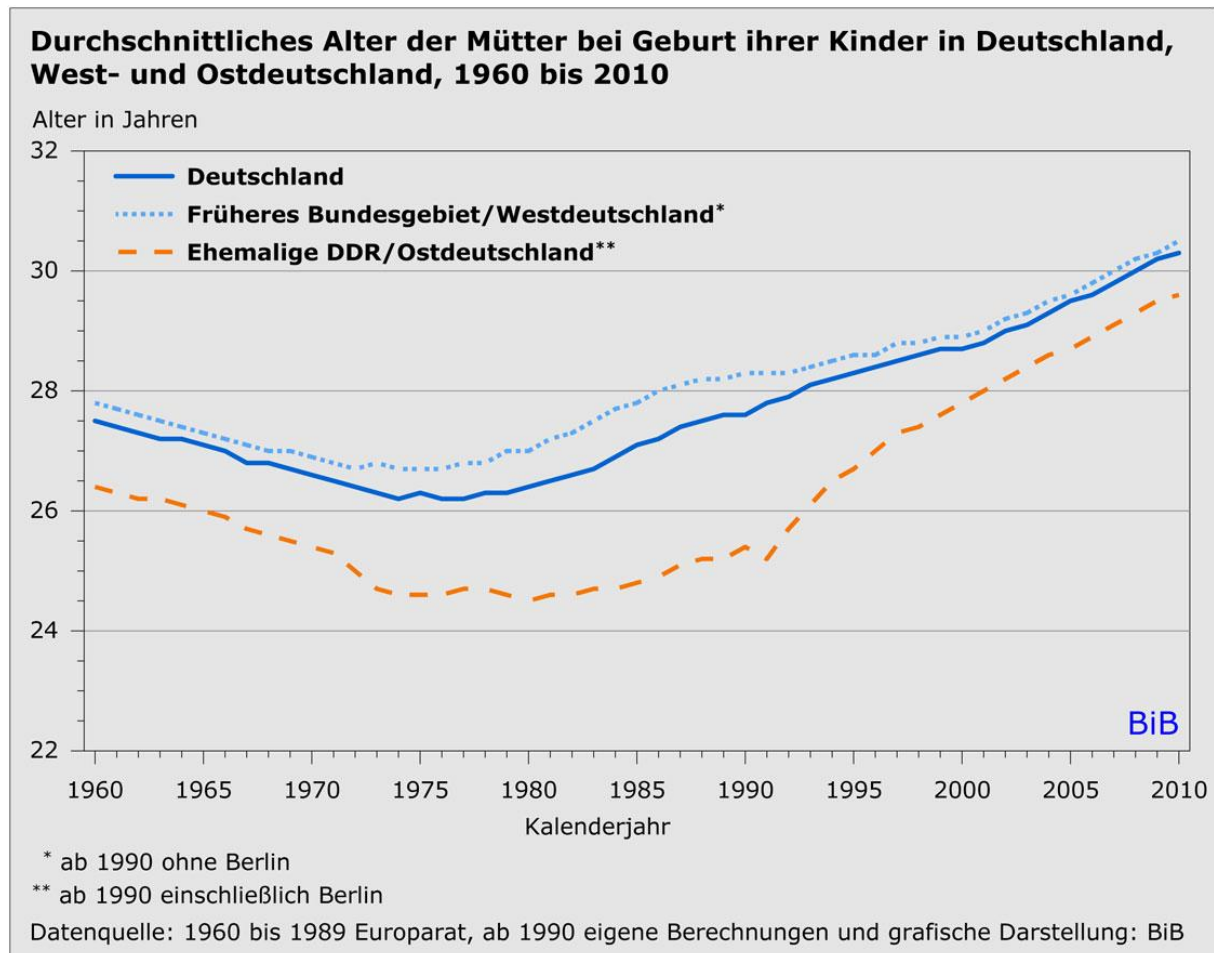


Abb. 1: Durchschnittliches Alter der Mütter bei Geburt ihrer Kinder in Deutschland, West- und Ostdeutschland, 1960 bis 2010 (Entnommen aus: Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB))

Besonders häufig sind Frauen mit höherem Bildungsgrad kinderlos. Bei den 45-jährigen Frauen und älter mit Fachhochschul- und Hochschulabschluss beträgt der Anteil derjenigen ohne Kinder in den alten Bundesländern 26,2%. In den neuen Bundesländern liegt der Anteil bei 6,4% und entspricht dem der Frauen mit Lehr- und Anlernausbildung (Statistisches Bundesamt, Mikrozensus 2008).

Nicht nur hinsichtlich des Durchschnittsalters bei der Geburt des ersten Kindes gibt es einen Anstieg kinderloser Frauen zu verzeichnen, auch das Heiratsalter steigt kontinuierlich an. Wenn auch immer mehr Kinder in Deutschland nicht ehelich geboren werden - 1964 lag die Nichtehelichenquote (Anteil nicht ehelich Geborener an den Lebendgeborenen insgesamt) bei etwa 5%, 2007 dagegen bei 32% (Statistisches Bundesamt, Mikrozensus 2008) - steht das Heiratsalter nach wie vor in einem unmittelbaren Zusammenhang mit dem Alter, in dem ein Kinderwunsch verwirklicht werden soll (Nieschlag 2009, S. 7). So betrug das durchschnittliche Erstheiratsalter bei den Frauen 1971 knapp 23 Jahre, 2008 lag es bereits

bei 30,0 Jahren. Bei den Männern gibt es einen ähnlichen Anstieg zu verzeichnen von 25 Jahre 1971 auf 33 Jahre 2008. Angesichts des steigenden Durchschnittsalters bei der Realisierung des Kinderwunsches ist mit einer Zunahme der Infertilität zu rechnen.

Diese Entwicklung spiegelt sich im Anstieg des durchschnittlichen Alters von Frauen und Männern wider, die reproduktionsmedizinische Maßnahmen in Anspruch nehmen. Das durchschnittliche Alter ist im Zeitraum von 1997 bis 2011 bei den Männern von 35 Jahre auf fast 38,5 Jahre gestiegen, bei den Frauen von 32 auf fast 35 Jahre. Damit hat das Durchschnittsalter der behandelten Frauen und Männer den höchsten Stand zu diesem Zeitpunkt (2011) erreicht (Tab. 3).

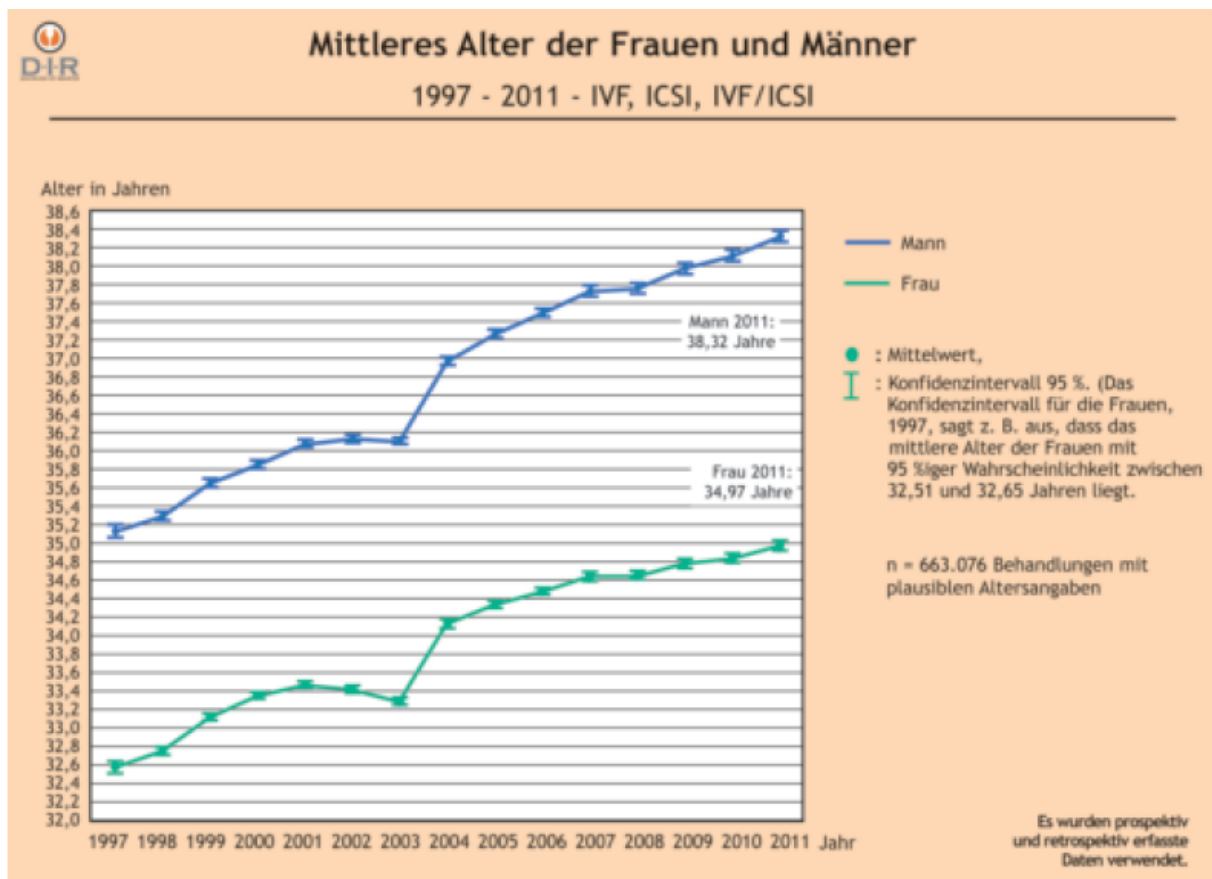


Abb. 2: Mittleres Alter der Frauen und Männer 1997-2011 IVF, ICSI, IVF/ICSI (Entnommen aus: Deutsches IVF-Register (DIR) Jahrbuch 2011)

Ergebnisse der assistierten Reproduktionsmedizin zeigen, dass bei Frauen nach dem 35sten Lebensjahr die Schwangerschaftsraten deutlich sinken (Deutsches IVF-Register (DIR) Jahrbuch 2011). Unabhängig vom Alter der Frau nimmt bei Männern über 40 Jahre die Time to Pregnancy (TTP) ebenfalls deutlich zu (Nieschlag 2009).

Ein kontinuierlicher Anstieg ist auch bei der Inanspruchnahme von Leistungen der Reproduktionsmedizin zu verzeichnen (siehe Tab. 4). Von 1982 bis 2003 ist die Zahl der Anwendungen stetig angestiegen und erreichte ein Rekordhoch in Höhe von 105.854 Behandlungen. Der darauf folgende Rückgang um 56% auf 59.448 Behandlungen im Jahr 2004 ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die geänderten Kostenübernahmeregelungen der Gesetzlichen Krankenversicherung zurückzuführen (siehe Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 20). Seit 2004 ist die Zahl der Zyklen der in Deutschland behandelten Frauen wieder angestiegen.

	1982	1986	1990	1994	1998	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
IVF	742	3.806	7.343	16.175	16.763	28.945	28.506	23.936	28.058	11.848	11.098	11.082	11.362	11.264	11.585	11.346	11.341
ICSI				5.856	23.578	15.752	24.897	37.692	51.389	25.339	25.532	28.015	31.452	34.333	36.712	38.463	40.641
IVF/ICSI					424	790	695	678	987	446	590	672	798	834	873	989	1.094
Kryo				499	4.616	9.457	12.195	14.923	14.265	16.883	14.471	14.926	16.566	17.646	17.866	17.969	19.228
Keine *					67	6.562	7.507	9.802	11.133	4.928	4.539	4.600	5.137	5.825	5.946	6.289	6.618
Gesamt**	742	4.201	8.653	23.684	45.459	61.531	73.819	87.044	105.854	59.448	56.232	59.295	65.316	69.902	72.984	76.072	78.922

Ab 1999 werden alle begonnene Behandlungen dokumentiert.
 *) Keine Behandlung: abgebrochene Behandlungen vor durchgeführter Eizellbehandlung.
 **) Der Wert "Gesamt" enthält auch GIFT-Fälle. Da diese seit 2005 nur noch in nicht mehr dokumentationswürdigem Ausmaß auftraten, wird auf eine einzelne Darstellung verzichtet.

Tabelle 4: Anzahl der Behandlungen 1982-2011 (plausible Zyklen) IVF, ICSI, IVF/ICSI, GIFT, Kryotransfer (Entnommen aus: Deutsches IVF-Register (DIR) Jahrbuch 2011)

Vor dem Hintergrund der demographischen Entwicklung, d.h. eines steigenden Alters bei der Heirat und der Geburt des ersten Kindes, ist für die Zukunft eine Zunahme der ungewollten Kinderlosigkeit zu erwarten.

Medizinische Entwicklungen

Neben demographischen Veränderungen werden auch medizinische Faktoren diskutiert. In jüngster Zeit prägt die Debatte um sinkende Spermienkonzentrationen in westlichen Ländern in Folge von Schadstoffeinflüssen die Forschungsagenda (Jouannet et al. 2001, Swan et al. 2000), die parallel zur Entwicklung steigender Inzidenz von Hodenkrebskrankungen (Adami et al. 1994, Bergsström et al. 1996, Negri et al. 2008, Hotaling und Walsh et al. 2009, Walsh 2009, Burns et al. 2010) im Konzept des „testicular dysgenesis syndrome“ ihren

Höhepunkt erreicht hat (Skakkebæk et al. 2001, Skakkebaek 2004). Vor dem Hintergrund kontroverser Diskussionen zu diesem Thema (Akre und Richiardi 2009, Merzenich et al. 2010), lässt sich die Debatte anhand der vorliegenden Daten noch nicht abschließend bewerten.

1.3. Forschungsstand zum Einfluss der reproduktiven Biographie auf die Gesundheit und Sterblichkeit

Im Folgenden soll ein Überblick über den Forschungsstand zum Einfluss reproduktiver Biographie auf die Gesundheit und Sterblichkeit von Frauen und Männern folgen.

Die meisten dieser Studien befassen sich mit reproduktiven Aspekten bei Frauen (Grundy und Tomassini 2005, Doblhammer 2000). Einen guten Überblick über Studien an Frauen bis 2003 geben Hurt et al. (2006).

Es gibt vergleichsweise wenig Studien, die Männer als Vergleichsgruppe in die Untersuchung einbeziehen (Grundy und Kravdal 2010, Grundy und Kravdal 2007, Kravdal 1995) und nur zwei Studien, die sich ausschließlich mit der männlichen Reproduktionsbiographie befassen (Ringbäck Weitoft et al. 2004, Grundy und Tomassini 2006).

In der Mehrheit dieser Studien wird der Einfluss der Reproduktionsbiographie auf die Lebenserwartung (Westendorp und Kirkwood 1998, Dribe 2004) bzw. die Gesamtsterblichkeit (Grundy und Kravdal 2007, Grundy und Tomassini 2005) untersucht. Hier dominieren Studien an historischen (Doblhammer und Oeppen 2003, Westendorp und Kirkwood 1998, Mueller 2004) oder wenig entwickelten Populationen mit einer hohen Reproduktionsrate und Mortalität (Dribe 2004, McArdle et al. 2006).

Untersuchungen an zeitgenössischen Populationen - analog zu denen an Männern - gewinnen aber zunehmend an Bedeutung (Friedlander 1996, Grundy und Holt 2000, Grundy und Tomassini 2005, Doblhammer 2000, Grundy und Kravdal 2010, Grundy und Kravdal 2007, Ringbäck Weitoft et al. 2004, Grundy und Tomassini 2006).

Es gibt wenig Studien, die todesursachenspezifische Mortalität (Grundy und Kravdal 2010, Ringbäck Weitoft et al. 2004) und/oder Morbidität (Kington et al. 1997, Grundy und Tomassini 2005, Grundy und Holt 2000, Yi und Vaupel 2004, Hank 2010, Kendig et al. 2007) als Outcome Variable betrachten. Sie werden ausschließlich an kontemporären Populationen durchgeführt. In allen nachfolgend aufgeführten Studien zum Zusammenhang zwischen

Reproduktionsbiographie und Mortalität bzw. Morbidität wird unter Fertilität die leibliche Mutterschaft bzw. Vaterschaft verstanden.

1.3.1. Studien zum Zusammenhang zwischen reproduktiver Biographie und (post)reproduktiver Gesundheit und Sterblichkeit

Eine der ersten Studien, die eine Vielzahl von kritischen Auseinandersetzungen (Doblhammer und Oeppen 2003, Le Bourg 2007) und Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Reproduktion und Sterblichkeit angeregt hat, ist die Studie von **Westendorp und Kirkwood (1998)**.

Westendorp und Kirkwood (1998) konnten in ihrer historischen Studie an verheirateten Frauen und Männern der britischen Aristokratie der Geburtskohorten bis 1876 einen negativen Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Kinderzahl und der Lebenserwartung (durchschnittliches Sterbealter) für Frauen und Männer feststellen. Ein spätes Alter bei der Geburt des ersten Kindes war bei den Frauen mit einem höheren und ein frühes Alter bei der Geburt des ersten Kindes mit einem früheren Sterbealter assoziiert. Die Ergebnisse konnten sowohl unter Ausschluss kinderloser Frauen aus der Analyse als auch unter Einschluss von Frauen, die das 60ste Lebensjahr erreicht haben, bestätigt werden. In Übereinstimmung mit den theoretischen Annahmen der disposable soma theory (Kirkwood 1977, Kirkwood und Holliday 1979) deuten die Autoren die Befunde dahingehend, dass zwischen Reproduktion und Lebenserwartung ein trade-off besteht.⁸

Doblhammer und Oeppen (2003) konnten ebenfalls in ihrer an britischen Aristokraten der Geburtskohorten bis 1850 durchgeführten Studie unter zusätzlicher Kontrolle auf mögliche gesundheitliche Selektionseffekte einen positiven Zusammenhang zwischen Kinderzahl und erhöhtem Mortalitätsrisiko nach dem 50sten Lebensjahr für Frauen, einen positiven, jedoch statistisch nicht signifikanten Zusammenhang für Männer ermitteln. Frauen, die ihr erstes

⁸ Eine Grundannahme dieser Theorie ist, dass im menschlichen Organismus vor dem Hintergrund begrenzter Ressourcen zur Aufrechterhaltung einer Vielzahl körperlicher Funktionen diese miteinander um Ressourcen konkurrieren. Nach Kirkwood und Rose (1991) kann der Organismus entweder in die Langlebigkeit des Körpers (*Soma*) oder in eine hohe Reproduktionsrate investieren, mit der Folge, dass das, was von dem einen Prozess aufgenommen wird, dem anderen nicht mehr zu Verfügung steht. Es kommt zu einem energetisch-physiologischen Konflikt (*trade-off*) zwischen Investition in Fertilität einerseits und in Sicherung der körperlichen Integrität andererseits. Daraus folgt, dass eine hohe Reproduktionsrate (hohe Kinderzahl) mit einer geringeren Lebenserwartung einhergeht.

Kind vor dem 20sten Lebensjahr geboren haben, hatten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Für Frauen, die mindestens 1 Kind nach dem 40sten Lebensjahr geboren haben, konnte kein geringeres Mortalitätsrisiko ermittelt werden.

Die von Doblhammer und Oeppen (2003) erzielten Ergebnisse konnten in gleicher Weise von **Dribe (2004)** an 1031 verheirateten Frauen und 1063 verheirateten Männern südschwedischer Gemeinden der Geburtskohorten 1766 bis 1895 bestätigt werden. Er konnte einen negativen Zusammenhang zwischen Kinderzahl und Lebenserwartung für Frauen, jedoch keinen Zusammenhang für Männer finden (50-90 Jahre). Im Vergleich zu Frauen mit 0-1 Kind(ern) konnte für Frauen mit 4-5 Kindern das höchste Mortalitätsrisiko ermittelt werden, ebenso ein erhöhtes Risiko für jene mit 6-7 Kindern. Es konnte kein Effekt des Alters bei der Geburt des ersten Kindes auf die Sterblichkeit für Männer und Frauen ermittelt werden. Ein frühes Alter bei der Geburt des letzten Kindes (<35) war bei den Frauen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden. Eine Betrachtung der Kinderzahl nach dem sozioökonomischen Status (Landbesitz) ergab für landlose Frauen mit vielen Kindern ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, nicht aber für Männer. Aus den Ergebnissen zieht Dribe (2004) die Schlussfolgerung, dass durch mehrere Schwangerschaften hervorgerufene physiologische Effekte durch sozioökonomische Faktoren verstärkt werden, die bei sozial benachteiligten Frauen zur physischen Depletion führen können.

McArdle et al. (2006) konnten in ihrer Studie an 937 verheirateten Frauen und 1078 verheirateten Männern der Geburtskohorten 1749-1912 einer Old Oder Amish (OOA) Population in Lancaster, Pennsylvania, eine positive Beziehung zwischen Kinderzahl und Lebenserwartung für Männer und für Frauen bis zu einer Kinderzahl von 14 feststellen. Ab einer Kinderzahl von 14 konnte eine negative Beziehung zwischen Lebenserwartung und Kinderzahl ermittelt werden. Ein spätes Alter bei der Geburt des letzten Kindes war bei den Frauen, nicht aber bei den Männern mit einer höheren Lebenserwartung verbunden. Bei Kontrolle auf das Alter bei der Geburt des letzten Kindes konnte für die Frauen keine positive Beziehung zwischen Kinderzahl und Lebenserwartung mehr nachgewiesen werden. McArdle et al. (2006) schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass bei den Männern eine hohe Kinderzahl, bei den Frauen ein spätes Alter bei der letzten Geburt (eine späte Menopause) Marker einer höheren Lebenserwartung sind.

Es gibt auch eine Vielzahl von Studien an kontemporären Populationen, die den

Zusammenhang zwischen reproduktiver Geschichte und Mortalität und/oder Gesundheit untersucht haben (Doblhammer 2000, Friedlander 1996, Grundy und Tomassini 2005, Hurt et al. 2006). Vergleichbar den Untersuchungsergebnissen an historischen Populationen sind die Ergebnisse von Studien an kontemporären Populationen nicht einheitlich. In der Mehrheit dieser Studien konnte eine U-förmige Beziehung, d.h. ein erhöhtes Risiko für kinderlose Frauen und Frauen mit vielen Kindern nachgewiesen werden.

Die von Doblhammer und Oeppen (2003) und Dribe (2004) an historischen Populationen gewonnenen Ergebnisse konnten von **Friedlander (1996)** bestätigt werden. Sie konnte in ihrer Studie an 1533 Frauen und 1230 Männern der Geburtskohorten 1880-1929 aus Südkalifornien einen positiven Zusammenhang zwischen Reproduktion und Sterblichkeit für Frauen, keinen Zusammenhang für Männer nachweisen (Follow-Up 1972-1995). Frauen mit Kindern hatten ein höheres Mortalitätsrisiko als kinderlose Frauen in der gesamten Kohorte (1880-1929) und in der Geburtskohorte 1880-1904. In der jüngeren Geburtskohorte (1905-1929) war das Risiko ebenfalls erhöht, aber nicht signifikant. Eine Betrachtung der Fertilität als kontinuierliche Variable (Kinderzahl) ergab für Frauen der gesamten Geburtskohorte und für Frauen der Geburtskohorte 1880-1904 ein erhöhtes Mortalitätsrisiko pro geborenes Kind (in der Geburtskohorte 1905-1929 konnte kein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden). Eine Betrachtung des Mortalitätsrisikos nach Geburtsjahr ergab für Frauen der früheren Geburtskohorte mit zunehmender Kinderzahl ein erhöhtes Mortalitätsrisiko.

In ihrer registerbasierten Mortality Follow-Up Studie (1971-2000) haben **Grundy und Tomassini (2005)** an 87246 Frauen der Geburtskohorten 1911-1940 aus England und Wales den Zusammenhang zwischen Reproduktionsbiographie (Kinderzahl, Geburtsintervalle und Alter bei der Geburt des ersten Kindes), Gesundheit (eine langandauernde Erkrankung) und Mortalität nach dem 50sten Lebensjahr untersucht. In allen betrachteten Geburtskohorten hatten kinderlose Frauen und Frauen mit 5+ Kindern ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Frauen mit 2 Kindern. In der ältesten Geburtskohorte (1911-1920) konnte ebenfalls ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Frauen mit einem Kind nachgewiesen werden. Ein frühes Geburtsalter (<20) war bei den Frauen ebenfalls mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Ein spätes Alter bei der Geburt des ersten Kindes (>39) war mit einem geringeren Mortalitätsrisiko (Geburtskohorten 1911-1929 und 1921-1930) assoziiert. Frauen mit kurzen Geburtsintervallen hatten ebenfalls ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (Geburtskohorte 1911-1920). Eine hohe Kinderzahl (5+) (Geburtskohorten 1911-1920 und

1921-1930) und ein frühes Alter bei der Geburt des ersten Kindes (in allen Geburtskohorten) waren mit einem erhöhten Risiko einer langdauernden Erkrankung assoziiert. In der jüngsten Kohorte (1931-1940) konnte ebenfalls ein erhöhtes Krankheitsrisiko für Frauen mit kurzen Geburtsintervallen nachgewiesen werden und ein niedrigeres für Frauen mit einem späten Alter bei der Geburt des ersten Kindes (>39). Die geringen Unterschiede in der Mortalität und Morbidität zwischen den unterschiedlichen Geburtskohorten trotz Unterschiede im reproduktiven Verhalten dieser Frauen sehen die Autoren als einen Hinweis für die Wirksamkeit biologischer Faktoren.

Grundy und Kravdal (2007) konnten in ihrer registerbasierten Mortality Follow-Up Studie (1980-2003) an 785317 norwegischen Männern und an 744784 norwegischen Frauen der Geburtskohorten 1935-1958 das höchste Mortalitätsrisiko für kinderlose Frauen und Männer und das zweithöchste für Frauen und Männer mit nur einem Kind im Vergleich zu Frauen und Männern mit 2 Kindern nachweisen. Ein geringeres Mortalitätsrisiko konnte dagegen für Frauen mit 3 oder 4 Kindern nachgewiesen werden (Ausnahme Frauen in der Altersgruppe 45-54). Für Frauen mit 5+ Kindern konnte kein statistisch signifikantes geringeres Mortalitätsrisiko ermittelt werden. Bei Männern konnten weder für diejenigen mit 3 oder 4 Kindern noch für diejenigen mit 5+ Kindern statistisch signifikante Mortalitätsunterschiede ausgemacht werden. Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko konnte auch für Väter und Mütter verzeichnet werden, die ihr Kind im frühen Alter bekommen haben (<20 Frauen, <23 Männer). Für Frauen und Männer, die ihr Kind im späten Alter bekommen haben (≥ 40 Frauen und Männer), konnte dagegen ein geringeres Mortalitätsrisiko ausgemacht werden (bei Frauen in der Altersgruppe 55-68 war der Effekt nicht signifikant). Das erhöhte Mortalitätsrisiko von Frauen und Männern mit nur einem Kind und mit einer frühen Mutter- bzw. Vaterschaft konnte bei der Kontrolle auf Schulbildung der eigenen Eltern (Proxyvariable für Lebensumstände in der frühen Kindheit) aufrechterhalten werden. Das geringere Mortalitätsrisiko für „späte“ Väter konnte nach wie vor ermittelt werden, für ältere Mütter konnte dagegen kein statistisch signifikantes geringeres Mortalitätsrisiko mehr nachgewiesen werden. Bei Kontrolle auf das Alter bei der Geburt des ersten Kindes konnte für Frauen und Männer mit 1 Kind das höchste und für Frauen mit 5+ und für Männer mit 3 Kindern das geringste Mortalitätsrisiko verzeichnet werden. Die geringen Unterschiede in der Mortalität zwischen Frauen und Männern in Abhängigkeit von der Kinderzahl sehen die Autoren als Beleg dafür, dass soziale Faktoren, wie gesundheitsbezogene Verhaltensweisen

oder soziale Unterstützung durch Kinder die Beziehung zwischen reproduktiver Geschichte und Gesundheit moderieren.

Eine weitere Untersuchung, die an Männern durchgeführt wurde, ist die registerbasierte Mortality Follow-Up Studie (1991-2000) von **Ringbäck Weitoft et al. (2004)**. Sie untersuchten an 682919 schwedischen Männern im Alter von 29-54 Jahren den Zusammenhang zwischen familiärer Situation (Familienstand und Elternschaft), Gesamtmortalität und todesursachenspezifischer Mortalität unter Berücksichtigung sozioökonomischer Variablen und möglicher gesundheitlicher Selektionseffekte (Krankenhausentlassungsdiagnosen aus den Jahren 1987 und 1990). Sie konnten unter Kontrolle auf gesundheitliche Selektionseffekte und sozioökonomischen Status ermitteln, dass im Vergleich zu in einer Partnerschaft und mit Kindern lebenden Vätern (Referenzgruppe) alleinstehende kinderlose Männer das höchste ($OR=2,2$) und alleinstehende Väter ohne Sorgerecht für ihre Kinder das zweithöchste ($OR=1,9$) Mortalitätsrisiko hatten. In einer Partnerschaft lebende kinderlose Männer hatten ebenfalls ein erhöhtes Mortalitätsrisiko ($OR=1,5$), ebenso alleinerziehende Väter ($OR=1,3$). Eine todesursachenspezifische Betrachtung ergab, dass alleinstehende kinderlose Männer das größte Risiko in Folge ischämischer Herzerkrankung, alleinstehende Väter ohne Sorgerecht das höchste Risiko in Folge von Stürzen und Vergiftung, Selbstmord und Suchterkrankungen zu verstreben hatten. In einer Partnerschaft lebende kinderlose Männer hatten das höchste Risiko an Lungenkrebs und in Folge äußerlicher Gewalteinwirkung zu versterben. Bei alleinerziehenden Vätern war das Risiko in Folge von Suchterkrankungen zu versterben erhöhte. In allen Gruppen konnte das erhöhte Mortalitätsrisiko insbesondere auf den Einfluss sozioökonomischer Variablen zurückgeführt werden (mit Ausnahme von Autounfällen, dort konnte ein gesundheitlicher Selektionseffekt nachgewiesen werden). Gesundheitliche Selektionseffekte waren besonders wirksam bei alleinstehenden Vätern ohne Kinder und alleinstehenden kinderlosen Männern. Bei kinderlosen Männern in einer Partnerschaft konnte der geringste Einfluss gesundheitlicher Selektion und sozioökonomischer Variablen ermittelt werden.

Eine weitere Untersuchung, die einen wichtigen Beitrag zur Erforschung langfristiger Effekte der Reproduktionsbiographie auf die Gesundheit und Sterblichkeit von Männern im höheren Lebensalter (≥ 55 Jahre) liefert, ist die registerbasierte Mortality Follow-Up Studie (1981-2004) von **Grundy und Tomassini (2006)** an 20260 verheirateten Männern aus Wales und

England. Sie konnten keine Unterschiede im Mortalitätsrisiko und in den beiden untersuchten Gesundheitsindikatoren, einer langandauernden Erkrankung (gemessen 1991 und 2001) und einem schlechten allgemeinen Gesundheitszustand (gemessen 2001) zwischen kinderlosen Männern und Vätern (Männer mit 2 Kindern) ermitteln. Eine separate Betrachtung nur der Väter ergab, dass eine frühe Vaterschaft (<23) sowohl mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko als auch mit einem erhöhten Risiko einer langandauernden Erkrankung und einem schlechteren Gesundheitszustand verbunden war. Eine späte Vaterschaft (≥ 40) war mit einem geringeren Mortalitätsrisiko und einem geringeren Risiko für eine langdauernde Erkrankung assoziiert. Väter, die 4+ Kinder hatten, wiesen ebenfalls ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf. Das Erkrankungsrisiko war ebenfalls bei Vätern von 4+ und bei Vätern von 3 Kindern im Vergleich zu Vätern mit 2 Kindern erhöht. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Kinderzahl und einem schlechten Gesundheitszustand nachgewiesen werden. Es konnte weder ein Zusammenhang zwischen einem kurzen Intervall zwischen Heirat und Geburt des ersten Kindes (<1 Jahr) noch zwischen kurzen zwischen geburtlichen Intervallen (<18 Monate) und einem erhöhten Mortalitätsrisiko ermittelt werden. Ein langes Intervall zwischen Heirat und Geburt des ersten Kindes (≥ 4 Jahre) war dagegen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Kein Zusammenhang konnte ermittelt werden zwischen kurzen zwischen geburtlichen Intervallen und einer langandauernden Erkrankung. Väter, deren erstes Kind innerhalb des ersten Jahres nach der Heirat geboren wurde, hatten ein geringeres Risiko an einer langandauernden Erkrankung zu erkranken. Im Gegensatz zum erhöhten Mortalitätsrisiko, hatten Männer mit einem Intervall länger als 4 Jahre kein erhöhtes Krankheitsrisiko. Eine getrennte Betrachtung einer Teilstichprobe von zum Untersuchungszeitpunkt 1991 und 2001 verwitweten Männern ergab keinen Zusammenhang zwischen Familienstand und Kinderzahl im Hinblick auf den Gesundheitszustand. Auch hier war eine hohe Kinderzahl (4+) mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert.

Kendig et al. (2007) haben in ihrer survey-basierten ländervergleichenden Studie (Australien ($n=1000$), Niederlande ($n=2141$) und Finnland ($n=1551$)) ebenfalls den Einfluss der Elternschaft (biologische und Adoptivkinder vorhanden ja oder nein) differenziert nach Familienstand auf die Gesundheit (physische Gesundheit, mentale Gesundheit und Gesundheitsverhalten) von Frauen und Männern im höheren Lebensalter (≥ 65) untersucht. In Australien und den Niederlanden konnte ein von der Elternschaft unabhängiger Effekt des

Familienstands auf die Gesundheit von Männern ermittelt werden. Ledige Männer (und ehemals verheiratete Männer) hatten im Vergleich zu verheirateten Männern einen schlechteren Gesundheitszustand, häufiger Depressionen und ein schlechteres Gesundheitsverhalten (täglicher Obstkonsum, Rauchen, sportliche Aktivität). In Finnland hatten ledige Männer insgesamt einen besseren Gesundheitszustand (Grund: institutionalisierte Bevölkerung wurde aus der Analyse ausgeschlossen). In Finnland und den Niederlanden konnten unabhängig vom Familienstand Effekte der Elternschaft bei Männern für gesundheitsbezogene Verhaltensweisen insbesondere Rauchen, Alkohol und sportliche Aktivität ermittelt werden (in Australien war dieser Effekt nicht nachweisbar, dort war ein Geschlechtereffekt wirksam). Ehemals verheiratete Männer (geschieden, verwitwet) hatten einen besonders schlechten Gesundheitszustand, wenn sie kinderlos waren (der Effekt war nicht in allen Ländern für alle Parameter nachweisbar). Der Verlust eines Partners hatte für kinderlose Männer einen schädlicheren Effekt auf die Gesundheit und das Gesundheitsverhalten als für Väter. Insgesamt waren die Effekte der Elternschaft und des Familienstands auf den Gesundheitszustand für Männer stärker als für Frauen. Aus den Ergebnissen ziehen die Autoren die Schlussfolgerung, dass "social control effects of having a spouse or a child are stronger for men than for women" (ebd., S.1481).

Grundy und Kravdal (2010) haben in ihrer registerbasierten Studie an 744784 norwegischen Frauen und an 785317 norwegischen Männern der Geburtskohorten 1935-1968 den Zusammenhang zwischen Anzahl der Kinder, Alter bei der Geburt des ersten Kindes und todesursachenspezifischer Mortalität untersucht. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Grundy und Kravdal (2007), die ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für kinderlose Frauen und Männer und für Frauen und Männer mit einem Kind nachgewiesen haben, konnten sie für kinderlose Frauen und Männer und Frauen und Männer mit nur einem Kind im Vergleich zu Eltern mit 2 Kindern ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für nahezu alle der 11 betrachteten Todesursachen ermitteln. Das höchste Mortalitätsrisiko konnte für beide Geschlechter für alkoholassoziierte und „andere“ Todesursachen nachgewiesen werden. Das Risiko war bei den Frauen insbesondere auch in Folge von Unfällen und Gewalt und an Erkrankungen des Kreislaufsystems und Gebärmutterhalskrebs zu versterben erhöht, bei den Männern an Erkrankungen der Atmungsorgane. Eine hohe Kinderzahl (4+) war bei den Frauen mit einem erhöhten Risiko an Gebärmutterhalskrebs und mit einem geringeren Risiko an alkoholassoziierten und „anderen“ Erkrankungen zu versterben verbunden. Bei den

Männern ging eine hohe Kinderzahl (4+) mit einem erhöhten Risiko an Erkrankungen des Kreislaufsystems und in Folge von Unfällen und Verletzungen zu versterben einher. Eine Kontrolle auf das Alter bei der Geburt des ersten Kindes ergab für Frauen mit einer hohen Kinderzahl (4+) ein geringeres Mortalitätsrisiko in Folge von Unfällen und Verletzungen zu versterben. Für Männer konnte das ehemals erhöhte Risiko in Folge von Erkrankungen des Kreislaufsystems zu versterben als nicht mehr signifikant nachgewiesen und ein niedriges Risiko für alkoholassoziierte Erkrankungen ermittelt werden. Eine nach Bildung stratifizierte Analyse ergab, dass eine hohe Kinderzahl (4+) nur bei Männern mit einer geringen Bildung mit einem erhöhten Risiko an Erkrankungen des Kreislaufsystems und in Folge von Unfällen und Gewalt zu versterben verbunden war. Bei Männern mit dem höchsten Bildungsabschluss war eine hohe Kinderzahl (4+) mit einem niedrigeren Risiko an alkoholassoziierten Erkrankungen zu versterben assoziiert. Ein frühes Alter bei der Geburt des ersten Kindes (<20 Frauen, <23 Männer) war mit Ausnahme von Brustkrebs, Eierstockkrebs und Gebärmutterkrebs bei Frauen, bei beiden Geschlechtern für alle untersuchten Todesursachen erhöht, insbesondere aber für mit einem schlechten Lebensstil assoziierte Erkrankungen wie Lungenkrebs, alkoholassoziierte Erkrankungen und Erkrankungen der Atmungsorgane und Kreislauferkrankungen. Ein spätes Alter bei der Geburt des ersten Kindes (30+) war bei Frauen mit Ausnahme von Brustkrebs mit einem niedrigeren Risiko an Gebärmutter- und Eierstockkrebs zu versterben verbunden (für Gebärmutterhalskrebs war der Effekt nicht signifikant). Ein geringeres Sterberisiko konnte auch für Lungenkrebs, Kreislauferkrankungen, Erkrankungen der Atmungsorgane und alkoholassoziierte Erkrankungen ermittelt werden. Bei den Männern war eine späte Vaterschaft (35+) mit einem reduzierten Risiko verbunden insbesondere an alkoholassoziierten Erkrankungen, aber auch in Folge von „anderen Krebserkrankungen“, „anderen Todesursachen“ und Unfällen und Gewalt zu versterben. Grundy und Kravdal deuten die Ähnlichkeiten (mit Ausnahme von frauenspezifischen Krebserkrankungen und Unfällen und Gewalt) bei kinderlosen Frauen und Männern an mit einem schlechten Lebensstil assoziierten Erkrankungen zu versterben als einen Hinweis für die Wirksamkeit von Selektionseffekten (gesundheitsbezogenen Verhaltensweisen), die bei beiden Geschlechtern die Beziehung zwischen Fertilität und Mortalität moderieren. Das mit einer frühen Elternschaft einhergehende erhöhte Risiko an Erkrankungen zu versterben, die mit einem schlechten Lebensstil im Zusammenhang stehen, sehen sie ebenfalls als Beleg für

Selektionsmechanismen. Das erhöhte Risiko kinderloser Frauen unter Kontrolle auf Bildung an Erkrankungen der weiblichen Geschlechtsorgane (Brust-, Gebärmutter-, Eierstockkrebs) zu verstreben, sehen sie als einen Beleg für die Wirksamkeit physiologischer Kausalmechanismen.

Die Studie von **Hank (2010)** ist die erste Studie, die den Zusammenhang zwischen reproduktiver Biographie und Gesundheit für Deutschland untersucht hat. Er hat auf der Grundlage der Befragungsdaten des Sozioökonomischen Panels (1984-2007) den Zusammenhang zwischen Kinderzahl, Alter bei der Geburt des ersten Kindes und verschiedenen Gesundheitsindikatoren der SF-12 Skala an 4283 Frauen und 2325 Männern im Alter zwischen 50 und 75 Jahren und Mortalität (Follow-Up Westdeutschland: 1984-2006, Ostdeutschland: 1990-2006) an 9514 Frauen im Alter 50+ in West- und Ostdeutschland unter Kontrolle auf Familienstand und sozioökonomischem Status untersucht. Westdeutsche Frauen und Männer mit 4+ Kindern wiesen einen besseren allgemeinen Gesundheitszustand auf als westdeutsche Frauen und Männer mit 2 Kindern. Ostdeutsche Frauen mit 4+ Kindern erzielten schlechtere Werte im Bereich physischer Gesundheit, westdeutsche Frauen mit 4+ Kindern bessere Werte im Bereich mentaler Gesundheit (Effekt war statistisch nicht signifikant). Unter Ausschluss kinderloser Frauen war eine hohe Kinderzahl westdeutscher Frauen (4+ Kinder) mit einem besseren allgemeinen Gesundheitszustand und einer besseren mentalen Gesundheit und bei ostdeutschen Frauen mit einer schlechteren physischen Gesundheit assoziiert. Bei den westdeutschen Vätern war eine hohe Kinderzahl (4+) ebenfalls mit einem besseren allgemeinen Gesundheitszustand assoziiert. Für alle weiteren Gesundheitsindikatoren (mentale und physische Gesundheit) konnte kein Zusammenhang mit der Kinderzahl für Männer ermittelt werden. Eine frühe Mutterschaft (≤ 21) war bei westdeutschen Frauen mit schlechteren Werten in physischer Gesundheit, eine späte Mutterschaft (≥ 32) bei ostdeutschen Frauen mit schlechteren Werten in mentaler Gesundheit assoziiert. Für eine frühe und späte Vaterschaft konnte kein Zusammenhang mit den Gesundheitsindikatoren nachgewiesen werden. Ostdeutsche Frauen mit hoher Kinderzahl (3+) hatten ein höheres Mortalitätsrisiko als ostdeutsche Frauen mit 2 Kindern (Effekt war statistisch nicht signifikant). Für westdeutsche Frauen konnte kein Zusammenhang zwischen Kinderzahl und Mortalität ermittelt werden, wobei kinderlose westdeutsche Frauen ein leicht erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu westdeutschen Frauen mit 2 Kindern hatten (Effekt war aber auch hier statistisch nicht signifikant). Für

kinderlose Frauen und Männer konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge mit der Gesundheit und Mortalität ermittelt werden. Den besseren allgemeinen Gesundheitszustand westdeutscher Frauen und Männer mit einer hohen Kinderzahl und den schlechten allgemeinen Gesundheitszustand westdeutscher Frauen, die ihr erstes Kind im frühen Alter bekommen haben, deutet der Autor als einen Hinweis auf die Wirksamkeit sozialer Faktoren, etwa des männlichen „Brotverdiener“-Modells“, dass den mit einer hohen Kinderzahl verbundenen Stress vor allem bei Frauen besser kompensieren vermag.

Yi und Vaupel (2004) haben in ihrer Studie auf der Grundlage von Befragungsdaten an 5261 Frauen und 3543 Männern im Alter zwischen 80 und 105 Jahren aus 22 chinesischen Provinzen den Zusammenhang zwischen einer späten Geburt (35 oder 40) und Gesundheit (gemessen 1998 baseline survey) und Lebenserwartung (Mortality Follow-up 1998-2000) bzw. gesunder Lebenserwartung (Überleben beim guten Gesundheitszustand gemessen 2000 im Follow-up Survey) untersucht. Sie konnten einen positiven Zusammenhang zwischen einigen Gesundheitsindikatoren (körperliche Einschränkungen, kognitive Einschränkungen, einem schlechten allgemeinen Gesundheitszustand und Depression) und einer Geburt von 3+ Kindern nach dem 35sten Lebensjahr oder von 2 bzw. 3+ Kindern nach dem 40sten Lebensjahr für Frauen und Männer feststellen. Frauen, die 3+ Geburten nach ihrem 35sten Lebensjahr hatten, wiesen ein geringeres Risiko einer körperlichen und kognitiven Einschränkung und einer Depression auf. Bei Frauen, die 3+ Kinder nach ihrem 40sten Lebensjahr geboren haben, konnte ebenfalls ein geringeres Risiko einer körperlichen Einschränkung und bei Frauen, die 2 Kinder nach ihrem 40sten Lebensjahr geboren haben, ein geringeres Risiko für depressive Symptome festgestellt werden im Vergleich zu Frauen, die keine Kinder nach dem 35sten bzw. 40sten Lebensjahr bekommen haben. Für Männer, die nach dem 40sten Lebensjahr Vater von 2 Kindern wurden, konnte ein geringeres Risiko einer körperlichen Einschränkung und für Männer, die Väter von 3+ Kindern bzw. von einem Kind nach dem 40. Lebensjahr wurden, ein geringeres Risiko für depressive Symptome ermittelt werden. Ein protektiver Effekt einer späten Geburt (35 oder 40) konnte auch für die Lebenserwartung bzw. eine gesunde Lebenserwartung für Frauen und Männer nachgewiesen werden. Unter Kontrolle auf den Gesundheitszustand und eine Vielzahl anderer Variablen konnte für Frauen, die 3+ Geburten nach dem 35sten bzw. 2 oder 3+ Geburten nach dem 40sten Lebensjahr hatten, ein geringeres Mortalitätsrisiko festgestellt werden. Männer, die 2 oder 3+ Kinder nach ihrem 40sten Lebensjahr bekommen haben,

hatten ebenfalls ein geringeres Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Männern, die keine Kinder nach dem 40sten Lebensjahr bekommen haben. Hinsichtlich gesunder Lebenserwartung konnte für Frauen, die 3+ Kinder nach dem 35sten oder 2 bzw. 3+ Kinder nach dem 40sten Lebensjahr bekommen haben, ein geringeres Risiko für ein „unhealthy survival“ ermittelt werden. Für Männer konnte kein Zusammenhang zwischen einer späten Vaterschaft und gesunder Lebenserwartung festgestellt werden. Insgesamt war der Effekt einer späten Geburt für die Gesundheit, Lebenserwartung und gesunde Lebenserwartung mit zunehmender Kinderzahl und für Frauen stärker als für Männer. Den protektiven Effekt einer späten Geburt auf die gesunde Lebenserwartung im hohen Lebensalter führen die Autoren auf die Wirksamkeit biologischer (späte Menopause) und selektiver Mechanismen bei Frauen und auf die Wirksamkeit insbesondere von sozialen Faktoren (Unterstützung durch jüngere Kinder, besseres Gesundheitsverhalten) und Selektionsmechanismen bei Männern zurück.

Kravdal (1995) hat in seiner registerbasierten Studie (Follow-Up 1960-1991) den Zusammenhang zwischen Rachen-, Mund- und Hautkrebs an 2628 Frauen und 2121 Männern aus Norwegen der Geburtskohorten 1935-1974 und der Kinderzahl untersucht. Hinsichtlich von Rachen- und Mundkrebs konnte er gleichermaßen ein erhöhtes Risiko für kinderlose Frauen und Männer und Frauen und Männer mit einem Kind im Vergleich zu Frauen und Männern mit 2 Kindern ermitteln. Bei Frauen konnte zusätzlich ein weiterer Rückgang des Erkrankungsrisikos für diejenigen mit 3 und 4+ Kindern verzeichnet werden im Vergleich zu Frauen mit 2 Kindern (keiner der Effekte erreichte jedoch das 0,05% Signifikanz-Niveau). Eine zusätzliche Kontrolle auf Sozialstatus und Wohnort ergab für Frauen nach wie vor einen negativen Zusammenhang zwischen Kinderzahl und Krebserkrankung (für Männer liegen keine Ergebnisse vor, da keine Daten zu diesen Kontrollvariablen vorhanden waren). Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Kinderzahl und Hautkrebs konnten mit Ausnahme eines geringeren Risikos kinderloser Männer (im Vergleich zu Männern mit 1 Kind oder 2 Kindern) an Hautkrebs zu erkranken, für Frauen und Männer die gleichen Effekte verzeichnet werden. Sowohl für Frauen als auch für Männer konnte ein niedrigeres Erkrankungsrisiko für diejenigen mit 3 und 4+ Kindern im Vergleich zu Frauen und Männern mit 2 Kindern ermittelt werden. Für kinderlose Frauen und Frauen mit 1 Kind konnte kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko im Vergleich zu Frauen mit 2 Kindern ausgemacht werden. Unter Kontrolle auf sozioökonomischen Status und Wohnort konnte für kinderlose

Frauen ein Rückgang des erhöhten (jedoch nicht signifikanten) Risikos und für Frauen mit hoher Kinderzahl (4+) ein Anstieg des Risikos verzeichnet werden. Die fehlenden Unterschiede zwischen Frauen und Männern im Erkrankungsrisiko führt Kravdal (1995) auf die Wirksamkeit von Life-Style Faktoren und nicht etwa biologischen Mechanismen, etwa Geschlechtshormonen, zurück, die den Zusammenhang zwischen Haut-, Rachen- und Mundkrebs und Kinderzahl moderieren.

1.3.2. Studien zum Zusammenhang zwischen Spermienqualität und (post)reproduktiver Gesundheit und Sterblichkeit

Bislang gibt es nur wenige Studien, die bei Männern den Zusammenhang zwischen biologischer Fruchtbarkeit und Mortalität (Groos et al. 2006, Jensen et al. 2009, Seydel 2010, Westerman 2011) bzw. Gesundheit (Jensen et al. 2007) untersucht haben.

Groos et al. (2006) konnten in ihrer Mortality Follow-Up Studie an 601 Patienten der Kinderwunschsprechstunde der Universitätsklinik Marburg keine Unterschiede im Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit vom Fertilitätsstatus (Normozo-, Oligozo- und Azoospermie) in der gesamten Geburtskohorte (1892-1937) und in der späten Geburtskohorte (1931-1937) finden. Nur in der frühen Geburtskohorte (1892-1931) konnte ein erhöhtes Mortalitätsrisiko oligozoospermer Männer gegenüber normozoospermen Männern ermittelt werden. Kein erhöhtes Mortalitätsrisiko konnte dagegen für azoosperme Männer nachgewiesen werden, weder im Vergleich zur Gruppe der oligozoospermen noch im Vergleich zur Gruppe der normozoospermen Männer.

Seydel (2010) konnte auf der Basis eines erweiterten Datensatzes (n=1202) der Studie von Groos et al. (2006) ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität in Abhängigkeit vom Fertilitätsstatus, gemessen an der Spermienkonzentration (fertil ≥ 15 Mio./ml, subfertil < 15 Mio./ml) für die gesamte Geburtskohorte (1892-1940) nachweisen. Es konnte wiederum nur in der frühen Geburtskohorte (1892-1935) ein höheres Mortalitätsrisiko für subfertile Fälle ermittelt werden. Eine Betrachtung der Mortalität in Abhängigkeit von der Gesamtfertilität (Fertilitäts-Index, der sich aus den Parametern Spermienkonzentration, Spermienzahl, Spermienmorphologie und Spermienmotilität zusammensetzt) ergab dagegen ein sinkendes Mortalitätsrisiko bei steigender Gesamtfertilität für die gesamte Geburtskohorte. Hinsichtlich der drei häufigsten

Todesursachen (Krebs, Erkrankungen des Kreislaufsystems und des Atmungssystems) konnten keine Unterschiede zwischen den Fertilitätsgruppen (fertil/subfertil) und in Abhängigkeit von der Gesamtfertilität nachgewiesen werden. Ein Vergleich der Mortalität zwischen Fällen und Kontrollen⁹ ergab weder Unterschiede in der Gesamtmortalität noch in der todesursachenspezifischen Mortalität.

In einer weiterführenden Analyse an diesem Datensatz hat **Westerman (2011)** in seiner Studie unter Modellierung eines sogenannten „delayed entry“, d.h. unter Adjustierung auf das Alter zum Untersuchungszeitpunkt ein erhöhtes Sterberisiko subfertiler Fälle im Vergleich zu fertilen Fällen für die gesamte Kohorte von Patienten festgestellt (HR=1,23, p=0,041). Für normozoosperme, oligozoosperme und azoosperme Fälle und in Abhängigkeit von der Spermienkonzentration konnten keine Unterschiede in den Hazards nachgewiesen werden. Unter Berücksichtigung möglicher Frailty-Effekte mittels Unshared-Frailty-Modellen konnte er für die Gompertz-Spezifikation ein erhöhtes Sterberisiko für subfertile Fälle im Vergleich zu fertilen Fällen ermitteln (HR=1,22, p=0,043) und somit keine unbeobachtete Heterogenität im Gompertz-Modell für diese Patientenkohorte nachweisen.

Jensen et al. (2009) konnten in ihrer registerbasierten Mortality Follow-Up Studie (1963-2001) an 43277 Männern mit unerfülltem Kinderwunsch ein geringeres Mortalitätsrisiko (statistisch nicht signifikant) für Männer mit einer Spermienkonzentration bis zu 40 Mio./ml nachweisen. Des Weiteren konnte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung (p<0,05) zwischen dem Anteil motiler und morphologisch normal geformter Spermien und einem geringeren Mortalitätsrisiko beobachtet werden. Diese Befunde konnten für Männer mit und ohne Kinder repliziert werden. Eine todesursachenspezifische Betrachtung der Mortalität ergab, dass eine hohe Spermienkonzentration (≥ 20 Mio./ml) mit einem geringeren Mortalitätsrisiko für Infektionskrankheiten, Krebserkrankungen, Gefäßerkrankungen, Selbstmord, Unfälle und „andere“ Todesursachen und mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko für Herzerkrankungen, Erkrankungen der Atmungs- und Verdauungsorgane sowie des Urogenitalsystems assoziiert war.

⁹ Bei den Kontrollen handelt es sich um Männer aus der Allgemeinbevölkerung, die zum Untersuchungszeitpunkt eines gleichaltrigen Patienten (Falls) ein Kind gezeugt haben. Eine genaue Beschreibung des Matchingverfahrens findet sich bei Seydel (2010) und im Abschnitt 3.2. in dieser Arbeit.

1.3.3. Erklärungen eines Zusammenhangs zwischen reproduktiver Biographie und (post)reproduktiver Gesundheit und Sterblichkeit

Die dargestellten Studien konnten in unterschiedlicher Stärke langfristige Effekte der Reproduktionsbiographie auf die Gesundheit von Frauen und Männern im späteren Lebensalter und/oder die Sterblichkeit zeigen. Die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Kinderzahl, Alter bei der Geburt des ersten oder letzten Kindes und Gesundheit bzw. Sterblichkeit sind zum einen auf die zugrundeliegenden Studienpopulationen und zum anderen auf die Nichtberücksichtigung oder mangelnde Berücksichtigung unterschiedlicher Confounder zurückzuführen (Merzenich et al. 2010). In Abhängigkeit der Ergebnisse dieser Studien werden zur Erklärung des Zusammenhangs zwischen Fertilität und Gesundheit bzw. Mortalität drei Typen von Faktoren herangezogen:

1. biologische Faktoren (direkte biologische Kausalmechanismen) (Frauen);
2. soziale Faktoren (direkte positive und negative Effekte des Kinderhabens) (Frauen und Männer);
3. gesundheitliche Selektionseffekte (biologische Faktoren, die sowohl mit Fertilität als auch Mortalität assoziiert sind (Frauen und Männer).

Biologische Faktoren

Biologische Faktoren als Erklärungsmechanismen eines Zusammenhangs zwischen Fertilität und Mortalität werden bei Frauen diskutiert. Zu den biologischen Faktoren zählen direkte physiologische Effekte des Kinderhabens auf die Gesundheit. Die Wirkungsweise biologischer Mechanismen wird derart erklärt, dass die Konzeption im Organismus der Frau eine Vielzahl hormoneller Veränderungen hervorruft, die einen kausalen Effekt auf das Entstehungsrisiko bestimmter Krebserkrankungen haben können. Diese Annahme ist in erster Linie für Krebserkrankungen plausibel, die die reproduktiven Organe betreffen, die sensitiv auf hormonelle Veränderungen reagieren.

Dieser Erklärungsansatz steht mit Studien in Übereinstimmung, die für kinderlose (und Frauen mit einem Kind) und spät gebärende Frauen ein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen der Brust, der Gebärmutter und der Eierstöcke bzw. einen protektiven Effekt einer hohen Kinderzahl auf die Entstehung dieser Krebserkrankungen nachgewiesen haben (Grundy und Kravdal 2010).

Es gibt aber auch eine Vielzahl von Studien, die die mit einer Schwangerschaft einhergehenden hormonellen Veränderungen als Risikofaktor für die koronare Herzerkrankung bei Frauen diskutieren (Sattar und Greer 2002, Lawlor et al. 2003, Hardy et al. 2007, Hardy et al. 2008, Gunderson et al. 2009, Skilton et al. 2009, Fraser et al. 2012, Skilton et al. 2012). Diesen Studien liegt die Annahme zu Grunde, dass Schwangerschaft(skomplikationen) und die koronare Herzerkrankung einen gemeinsamen pathophysiologischen Hintergrund haben (Sattar und Greer 2002). Eine Schwangerschaft stellt einen körperlichen Zustand dar, welcher dem Krankheitsbild des metabolischen Syndroms entspricht und durch eine relative Insulinresistenz und Hyperlipidämie gekennzeichnet ist (Sattar und Greer 2002).

In Übereinstimmung mit dieser Überlegung stehen Studien, die einen positiven Zusammenhang zwischen Schwangerschaftskomplikationen und kardiovaskulären Risikofaktoren bei Frauen gefunden haben (Fraser et al. 2012, Gunderson et al. 2009). Mehrfache Schwangerschaften können zu einer dauerhaften Umstellung im weiblichen Stoffwechsel führen, die das Entstehungsrisiko für (kardio-)vaskuläre Erkrankungen erhöht (Sattar und Greer 2002). Diese Befunde stehen mit Ergebnissen von Studien im Einklang, die einen positiven Zusammenhang zwischen einer hohen Kinderzahl und kardiovaskulären Risikofaktoren (Skilton et al. 2009, Gunderson et al. 2009, Hardy et al. 2007) und/oder einer hohen Kinderzahl und kardiovaskulären Erkrankungen ermittelt haben (Lawlor et al. 2003, Skilton et al. 2012). In Studien, die auch Männer als Vergleichsgruppe in die Analyse einbezogen haben, sprechen die Befunde dafür, dass Lebensstillfaktoren den Zusammenhang zwischen Kinderzahl und koronarer Herzerkrankung moderieren (Lawlor et al. 2003, Skilton et al. 2009).

Bei Frauen sind diese Befunde vereinbar mit den Annahmen der „disposable soma theory“ (Kirkwood 1977; Kirkwood and Rose 1991), die einen „trade-off between longevity und fertility“ (Westendorp und Kirkwood 1998), d.h. einen negativen Zusammenhang zwischen Fertilität und Lebenserwartung postuliert, der dadurch erklärt wird, dass vor allem bei Frauen biologische Faktoren im Sinne akkumulierter physiologischer Kosten in Folge mehrfacher Schwangerschaften oder Geburten zu einer erhöhten Sterblichkeit führen. Obwohl nach Kirkwood und Rose (1991) die Annahmen der „disposable soma“ Theorie auch für Männer Gültigkeit haben, ist es für Männer schwieriger solche Zusammenhänge unter Rückgriff auf somatische bzw. reproduktive Kosten zu erklären, da Männer nicht konzipieren

können. Plausible biologische (Kausal-)Mechanismen zur Erklärung energetischer Kosten im Zusammenhang mit Reproduktion und Mortalität bei Männern wurden bislang nicht gefunden.

Soziale Faktoren

Während bei Frauen in erster Linie biologische Faktoren zur Erklärung des Zusammenhangs zwischen Reproduktion und Gesundheit bzw. Sterblichkeit herangezogen werden, sind es bei Männern überwiegend soziale Faktoren, die als Erklärungsmechanismen diskutiert werden.

Als positive Effekte des Kinderhabens auf die Gesundheit im späteren Lebensalter werden bei Männern die stärkere soziale Kontrolle ungesunder Verhaltensweisen (Kravdal 1995, Grundy und Tomassini 2005, Kendig et al. 2007), eine größere Teilnahme am gesellschaftlichen Leben (Knoester und Eggebeen 2006) und die soziale Unterstützung durch Kinder im späteren Lebensalter angeführt (Antonucci et al. 2003, Ringbäck Weitoft et al. 2004). Diese positiven Effekte werden als Erklärung in Studien herangezogen, die ein geringeres Mortalitätsrisiko für Eltern nachweisen konnten, die ihr erstes Kind im späten Alter bekommen haben (Grundy und Tomassini 2005, Yi und Vaupel 2004).

Der positive Effekt der sozialen Unterstützung durch Kinder wird auch im Zusammenhang mit dem Überleben von Krebserkrankungen (Kvale et al. 1994, Kravdal 1995) und dem Sterblichkeitsrisiko in Folge von Kreislauferkrankungen und anderen Todesursachen diskutiert (Ringbäck Weitoft et al. 2004, Barefoot et al. 2005). Ringbäck Weitoft et al. (2004) konnten in ihrer Studie für alle betrachteten Todesursachen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für alleinstehende Väter ohne Sorgerecht für ihre Kinder für Herz-Kreislauferkrankungen, Lungenkrebs, Verkehrsunfälle, äußere Gewalteinwirkung, Vergiftungen und Stürze, Selbstmord und Unfälle im Vergleich zu Vätern, die mit ihren Kindern in einer festen Partnerschaft lebten, feststellen.

Als negative Effekte des Kinderhabens auf die Gesundheit von Männern werden mit einer Vaterschaft als Folge stärkerer ökonomischer Belastung und erhöhter Arbeitszeiten einhergehender Stress, eine erhöhte Exposition gegenüber Infektionen und Konflikte mit Kindern diskutiert (Grundy und Tomassini 2006), die je nach sozioökonomischen Bedingungen unterschiedlich stark wirksam sein können (Grundy und Tomassini 2005). Diese negativen Effekte werden zur Erklärung in Studien herangeführt, die einen Zusammenhang

zwischen einem frühen Alter bei der Geburt des ersten Kindes und einem erhöhten Mortalitätsrisiko gefunden haben (Grundy und Tomassini 2005).

Selektionseffekte

In Studien zum Zusammenhang zwischen Fertilität und Gesundheit bzw. Sterblichkeit werden bei Frauen und Männern neben direkten biologischen und sozialen Faktoren Selektionseffekte diskutiert. Dabei handelt es sich um biologische und soziale Faktoren, die sowohl die Fertilität als auch die Gesundheit bzw. Sterblichkeit beeinflussen. Der Selektionshypothese liegt die Überlegung zu Grunde, dass Personen mit einem besseren Gesundheitszustand sowohl größere Chancen auf eine Partnerschaft und Elternschaft als auch ein geringeres Mortalitätsrisiko haben. Gesundheitliche Selektionseffekte werden in Studien diskutiert, die ein geringeres Mortalitätsrisiko für Frauen und/oder Männer ermitteln konnten, die ihr erstes Kind oder mehrere Kinder im späten Alter bekommen haben (Doblhammer 2000, Yi und Vaupel 2004, Grundy und Tomassini 2005). Die Fähigkeit im späten Lebensalter zu konzipieren wird bei Frauen als Indikator für ein langsames biologisches Altern und eine gute Fruchtbarkeit gesehen (Snowdon et al. 1989). Diese Überlegung steht mit Studienergebnissen überein, die zeigen konnten, dass eine frühe Menopause mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert ist (Mondul et al. 2005, Jacobson et al. 2003, Cooper et al. 2000, Snowdon et al. 1989).

Für Männer gibt es wenige Studien, die den Einfluss einer späten Vaterschaft auf die Gesundheit bzw. Mortalität untersucht haben. In diesen Studien erwies sich der positive Effekt für Männer schwächer als für Frauen (Yi und Vaupel 2004, Grundy und Kravdal 2007). Es gibt aber auch Studien, die analog zu jenen an Frauen, eine Abnahme der Fruchtbarkeit bei Männern im höheren Lebensalter diskutieren (Eskenazi et al. 2003, Ng et al. 2004, Brahem et al. 2011) und eine späte Vaterschaft ebenfalls als Indikator für eine gute Fruchtbarkeit und einen guten Gesundheitszustand sehen.

Gesundheitliche Selektionseffekte werden ebenfalls in Studien diskutiert, die für kinderlose Frauen und Männer und Frauen und Männer mit nur einem Kind ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nachgewiesen haben (Grundy und Tomassini 2005, Grundy und Kravdal 2010). Kinderlosigkeit bzw. eine niedrige Kinderzahl wird als Indikator für eingeschränkte Fruchtbarkeit gesehen, die ihrerseits mit einem schlechteren Gesundheitszustand (Sallmen

et al. 2006) und erhöhter Mortalität im Zusammenhang steht.

Gesundheitliche Selektionseffekte werden als alternativer Erklärungsansatz auch in Studien herangezogen, die für kinderlose Frauen (und spät gebärende Frauen) ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Brust-, Eierstock- und Gebärmutterkrebs gefunden haben. Das erhöhte Risiko an Krebserkrankungen der Geschlechtsorgane zu erkranken wird nicht etwa als Beleg für die Wirksamkeit direkter biologischer Kausalmechanismen gesehen, d.h. auf den fehlenden protektiven Effekt hormoneller Veränderungen bei ausbleibender Konzeption zurückgeführt, sondern auf die Unfruchtbarkeit selbst, die einen schlechteren Gesundheitszustand reflektiert. Umgekehrt ist es denkbar, dass bei Frauen mit vielen Kindern nicht die hormonellen Veränderungen in Folge einer Konzeption per se einen Einfluss auf die Gesundheit haben, sondern die Fähigkeit zu konzipieren Ausdruck einer besseren (reproduktiven) Gesundheit schon vor der Konzeption ist, die eine frühe und mehrfache Schwangerschaften ermöglicht.

Selektionseffekte werden auch in Studien diskutiert, die einen Zusammenhang zwischen hoher Kinderzahl und höherer Lebenserwartung nachweisen konnten. In historischen oder wenig entwickelten Populationen mit einer hohen Reproduktion und Mortalität ist denkbar, dass Frauen, die viele und spät Kinder bekommen haben, gesundheitlich besonders robust sind und damit eine gesundheitlich selektierte Gruppe darstellen, während Frauen mit einem schlechteren Gesundheitszustand in Folge von Komplikationen während der Schwangerschaft und nach der Geburt vorzeitig versterben (Yi und Vaupel 2004). Gesundheitliche Selektionseffekte können dann trotz zugrunde liegender hoher Reproduktionskosten zu einem positiven Zusammenhang zwischen Reproduktion (hoher Kinderzahl) und Überleben führen (mortality selection).

In Studien zum Zusammenhang zwischen Reproduktionsbiographie und Krebs- oder Kreislauferkrankungen werden ebenfalls Lifestyle Faktoren diskutiert, „with causality running both to and from reproductive behaviour“ (Kravdal 1995). Gesundheitsverhalten kann die Ursache für, aber auch die Folge der Kinderlosigkeit sein. Selektionseffekte in Bezug auf das Gesundheitsverhalten sind denkbar, wenn das Gesundheitsverhalten mit reproduktivem Verhalten assoziiert ist. So ist in Studien zum Zusammenhang zwischen Fertilität und chronischen Erkrankungen nicht eindeutig geklärt, ob eine hohe Kinderzahl ein Risikofaktor chronischer Erkrankungen ist oder vielmehr ein riskantes Gesundheitsverhalten

reflektiert, welches die direkte Determinante chronischer Erkrankungen im späteren Lebensalter (Rich-Edwards 2002) und gleichzeitig mit dem Reproduktionsverhalten assoziiert ist.

Selektionseffekte werden ebenfalls in Studien diskutiert, die durchgängig einen schlechteren Gesundheitszustand und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Frauen (Grundy und Kravdal 2007, Grundy und Tomassini 2005) und Männer (Grundy und Kravdal 2007, Sigle-Rushton 2005) nachgewiesen haben, die ihr erstes Kind im frühen Alter bekommen haben. Als mögliche Erklärungsfaktoren des Zusammenhangs zwischen früher Elternschaft und erhöhter Mortalität werden ebenfalls Umstände in der Kindheit als mögliche Faktoren diskutiert, die sowohl mit einem riskanten Gesundheitsverhalten als auch mit einem schlechteren Gesundheitszustand assoziiert sind.

Sozioökonomischer Status und Familienstand

In vielen Studien wird der sozioökonomische Status als weiterer potentieller Confounder des Zusammenhangs zwischen Reproduktionsbiographie und Gesundheit diskutiert, weil er sowohl mit Reproduktionsverhalten als auch mit Gesundheit und Mortalität assoziiert ist (Klein 2008).

Ein weiterer wichtiger Confounder ist der Familienstand, der ebenfalls sowohl mit Fertilität als auch mit Gesundheit und Mortalität, insbesondere bei Männern, im Zusammenhang steht (Koskinen et al. 2007, Blomgren et al. 2012, Grundy und Tomassini 2010, Rendall et al. 2011, Shor et al. 2012).

Trotz statistisch signifikanter Effekte reproduktiver Merkmale (Kinderzahl, Alter bei der Geburt des ersten und letzten Kindes) auf Mortalität ist ihr Erklärungsanteil an der Sterblichkeit im Vergleich zu sozioökonomischen Faktoren und zum Familienstand gering (Doblhammer 2000, Hurt et al. 2006).

1.3.4. Erklärungen eines Zusammenhangs zwischen männlicher Infertilität und (post)reproduktiver Gesundheit und Sterblichkeit

Die relative Bedeutung biologischer, sozialer und selektiver Mechanismen in der Bestimmung des Zusammenhangs zwischen Reproduktion und Gesundheit bzw. Sterblichkeit ist wenig erforscht. Mechanismen, die diesen Zusammenhang vermitteln, können beides

enthalten, Kausaleffekte und Selektionseffekte, unterschiedlich wirksam für Frauen und Männer und für unterschiedliche soziale Gruppen sein (Grundy und Kravdal 2010).

In den bisherigen Studien zum Zusammenhang zwischen Reproduktion und Sterblichkeit wurden für Männer Selektionseffekte und soziale Effekte als mögliche Erklärungsmechanismen diskutiert. Im Gegensatz zu Frauen (Sattar und Greer 2002, Lawlor et al. 2003, Hardy et al. 2007, Hardy et al. 2008, Gunderson et al. 2009, Skilton et al. 2009, Fraser et al. 2012, Skilton et al. 2012) gibt es aber wenige Studien, die bei Männern den Einfluss biologischer Mechanismen der Fruchtbarkeit auf die Morbidität und/oder Mortalität untersucht haben (Haring et al. 2012). Dies ist darin begründet, dass es kaum Studien gibt, die direkte Marker biologischer Fruchtbarkeit in die Analyse eines möglichen Zusammenhangs zwischen Reproduktion und Mortalität bei Männern einbezogen haben.

In den wenigen Studien zum Zusammenhang zwischen biologischer Fruchtbarkeit und Sterblichkeit konnte für Männer mit schlechter Spermienqualität ein höheres (Seydel 2010, Groos et al. 2006) bzw. für Männer mit guter Spermienqualität ein niedrigeres Mortalitätsrisiko (Jensen et al. 2009) nachgewiesen werden. Zwar konnten Jensen et al. (2009) diesen Effekt auch unter statistischer Kontrolle auf die Kinderzahl nachweisen und damit einen wichtigen Hinweis auf die Wirksamkeit biologischer Faktoren liefern. Welche pathophysiologischen Mechanismen diesem Zusammenhang zugrunde liegen, ist jedoch weitgehend unerforscht.

Einen möglichen Erklärungsansatz von Unterschieden in Morbidität und Mortalität in Abhängigkeit von Fertilität liefert die „fetal origins hypothesis“ (Barker et al. 1989). Sie besagt, dass Bedingungen im Mutterleib (in utero) und/oder in der frühen Kindheit wie z.B. eine schlechte Versorgung des Fötus oder des Kleinkindes mit Nährstoffen oder mütterliche Infektionen zu einem erhöhten Risiko für verschiedene Erkrankungen, beispielsweise die koronare Herzkrankheit, Diabetes Typ 2 und Bluthochdruck, im Erwachsenenalter und folglich zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko führen können. Dabei wird angenommen, dass die gleichen intrauterinen Faktoren sowohl mit bestimmten systemischen Erkrankungen als auch mit reproduktiven Störungen assoziiert sein können (Lummaa 2003).

Die Wirkungsweise möglicher, mit Bedingungen in utero einhergehenden Mechanismen ist bislang nur wenig erforscht. Es gibt nur wenige Studien, die in utero Bedingungen als möglichen Risikofaktor für Störungen reproduktiver Funktionen, insbesondere der

männlichen Fruchtbarkeit, im späteren Lebensalter untersucht haben. Hier sind Studien zu verorten, die den Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit und Fruchtbarkeitsstörungen untersucht haben. Swamy et al. (2008) konnten in ihrer populationsbasierten Langzeitbeobachtungsstudie an 1167506 Frauen und Männern im reproduktiven Alter der Geburtsjahrgänge 1967-1988 für Männer, die in der 22sten bis 27sten Schwangerschaftswoche geboren wurden, eine niedrigere Reproduktionsrate als für Männer, die in der 28sten bis 32sten Schwangerschaftswoche geboren wurden, ermitteln.

In diesen Kontext sind auch Studien einzuordnen, die den Zusammenhang zwischen dem Alter der Mutter bei der Geburt des ersten Kindes und Fruchtbarkeitsstörungen der Nachkommen untersucht haben. Es gibt Studien, die zeigen konnten, dass ein spätes maternales Alter ein Risikofaktor für Fruchtbarkeitsstörungen der Söhne ist (Tarin et al. 2001).

Vor dem Hintergrund des bisherigen Forschungsstands über die Ursachen und Folgen männlicher Infertilität sollen im Folgenden Überlegungen zu möglichen biologischen Mechanismen angestellt werden, die den Zusammenhang zwischen männlicher Unfruchtbarkeit und dem Gesundheitszustand bzw. der Sterblichkeit moderieren können. Eine Untersuchung möglicher Folgen einer gestörten Spermienproduktion auf die Gesundheit und Sterblichkeit bei Männern kann ihre Plausibilität vor dem Hintergrund der mit der gestörten Spermienproduktion einhergehenden pathophysiologischen Effekte erlangen. Als plausible physiologische Wirkmechanismen für eine erhöhte Morbidität bzw. Mortalität von Männern mit Fruchtbarkeitsstörungen können mit Störungen der Spermatogenese einhergehende hormonelle Störungen sein. Hormone spielen eine zentrale Rolle bei der Spermatogenese bzw. Regulation der Hodenfunktion. Die Hormone Testosteron/LH und FSH sind an einer Vielzahl wichtiger Prozesse wie der Initiierung, Erhaltung und Reinitiierung qualitativ und quantitativ normaler Spermatogenese beteiligt (Weinbauer et al. 2009). Hier können Studien erste Hinweise liefern, die Hormone der Fruchtbarkeit als Surrogatmarker der biologischen Fruchtbarkeit heranziehen und den Zusammenhang zwischen Hormonen der Fruchtbarkeit und bestimmten Erkrankungen bzw. Mortalität untersucht haben. In den letzten 20 Jahren gab es eine Vielzahl von Studien, die den Zusammenhang zwischen dem metabolischen Syndrom bei Männern und der Testosteronkonzentration untersucht haben. Dies hat insofern biologischer Relevanz für die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen männlicher Fruchtbarkeit und

Mortalität, weil hohe Testosteronlevel mit guter Spermienqualität assoziiert sind. Ähnlich wie bei Frauen die Anzahl der Schwangerschaften als möglicher Risikofaktor des metabolischen Syndroms diskutiert wird (Sattar und Greer 2002, Lawlor et al. 2003, Hardy et al. 2007, Hardy et al. 2008, Gunderson et al. 2009, Skilton et al. 2009, Fraser et al. 2012, Skilton et al. 2012), wurde in den letzten 10 Jahren die Wirkung der Serum-Testosteron-Konzentration für verschiedene Parameter des metabolischen Syndroms bei Männern untersucht (Schubert und Jockenhövel 2011). Die Höhe der Serum-Testosteron-Spiegel wird beim Mann als möglicher pathogener Faktor für das metabolische Syndrom gesehen (ebd, S. 258). Es konnte für eine Vielzahl verschiedener Parameter des metabolischen Syndroms eine negative Beziehung mit der Gesamt-Testosteron-Konzentration (TT) ermittelt werden (Muller et al. 2005, Laaksonen 2004, Zitzmann 2009, Stelatto et al. 2000). Für diese Parameter ist bekannt, dass sie das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen. Für den pathophysiologischen Zusammenhang zwischen dem metabolischen Syndrom und der Serum-Testosteron-Konzentration wird das viszerale Fettgewebe verantwortlich gemacht. Es kommt durch die im Fettgewebe gebildeten und freigesetzten Adipokine und Zytokine zu einer verminderten Sekretion von Testosteron aus dem Hoden und zu einer Störung der Gonadotropinausschüttung. In Folge davon kommt es zu einer Vermehrung des Fettgewebes, was die Testosteronproduktion weiter unterdrückt (Schubert und Jockenhövel 2011). Es ist nicht abschließend geklärt, ob geringe TT Konzentrationen die Ursache oder die Folge kardiovaskulärer Erkrankung sind (Yeap 2009, Haring et al. 2012). Des Weiteren wird ein altersabhängiger Abstieg von TT (Harman et al. 2001, Feldman et al. 2002, Haring et al. 2012) und der Einfluss weiterer sozialer Faktoren, etwa von Lebensstilfaktoren (Svatberg et al. 2003, Travison et al. 2007, Haring et al. 2010a, Snyder 2008) diskutiert. In mehreren Studien wurde ebenfalls der Einfluss von Testosteron auf die Mortalität untersucht. Neure Studien konnten einen Zusammenhang zwischen niedrigen Testosteronspiegeln und einer erhöhten Mortalität zeigen (Shores et al. 2006, Araujo et al. 2007, Laughlin et al. 2008, Haring et al. 2010b).

Im Zusammenhang mit Fruchtbarkeitsstörungen wird auch oxidativer Stress als Ursache männlicher Infertilität diskutiert (Sharma et al. 1999, Tremella 2008, Makker et al. 2009). Oxidativer Stress entsteht, wenn ein ständiges Ungleichgewicht zwischen den sogenannten Reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), also Sauerstoffionen, freien Radikalen und Peroxiden und den Antioxidantien entsteht. Es wird geschätzt, dass in 25 bis 40% aller infertilen Männer die

Konzentration von ROS erhöht ist (Sharma et al. 1999). Spermatogenesestörungen können ein die Gesundheit determinierender Faktor sein, indem es als Folge solcher Störungen zu einem Anstieg der Konzentration von reaktiven Sauerstoffverbindungen kommen kann (Tremella 2008, Makker et al. 2009), die sich als oxidativer Stress auf den Gesundheitszustand eines Organismus auswirken können (Gharagozloo und Aitken 2011). Als mögliche Ursachen werden Lebensstilfaktoren (Rauchen, Alkohol, Übergewicht, Stress, Ernährung), Umweltfaktoren (Hitze, Schwermetalle, Pestizide, Gifte und Kunststoffe), genitale und allgemeine Infektionen und chronischer Erkrankungen wie etwa Diabetes diskutiert (Tremella 2008, Makker et al. 2009). Als Folge von ROS kommt es zu einer Störung der Lipide der Spermienmembran und der DNA-Integrität der Spermien. Schlechte Spermienmotilität und -morphologie und eine hohe Zahl von Rundzellen weisen auf oxidativen Stress hin (Krause, W. 2011, Saleh und Agarwal 2002, Kao 2008 et al.). Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen zum möglichen Zusammenhang zwischen Unfruchtbarkeit, Morbidität und Mortalität kann die Annahme aufgestellt werden, dass Spermatogenesestörungen, die sich in einer schlechten Spermienqualität äußern, ein Indikator für den allgemeinen Gesundheitszustand eines Mannes sein können.

2. Forschungsfrage der vorliegenden Untersuchung

2.1. Allgemeine Ziele

Die Forschung zur männlichen Infertilität kann entlang von zwei Linien verfolgt werden. Auf der einen Seite gibt es andrologische Studien, die männliche Infertilität als eine multikausale Erkrankung auffassen und Risikofaktoren ihrer Entstehung untersuchen. Auf der anderen Seite gibt es demographische und epidemiologische Studien, die Infertilität selbst als einen Risikofaktor begreifen und den Einfluss der Kinderlosigkeit auf die Mortalität untersuchen. Während andrologische Studien männliche Fruchtbarkeit anhand von Spermienparametern bestimmen, operationalisieren demographische Studien männliche Fruchtbarkeit anhand der Anzahl leiblicher Kinder (Parität).

An dieser Stelle knüpft die vorliegende Arbeit an. Im hier beschriebenen Vorhaben wird ein seit Langem in der Demographie erörtertes Problem angegangen, dass man aus Kinderlosigkeit nicht auf biologische Unfruchtbarkeit schließen kann. In dieser Arbeit sollen deshalb die beiden Forschungslinien zusammengebracht werden. Es werden zum einen Spermienparameter als Indikator für Fertilität (biologische Fruchtbarkeit) herangezogen und zum anderen wird nach Fekundität (leibliche Kinder vorhanden: ja/nein) differenziert. Dieser Vorgehensweise liegt die Überlegung zugrunde, dass eine eingeschränkte Fruchtbarkeit Reproduktion nicht ausschließt, ebenso wie eine intakte Fertilität nur eine notwendige aber keine hinreichende Bedingung tatsächlicher Reproduktion ist. Die zentrale Frage dieser Arbeit ist, ob bei gleichem Fertilitätsstatus kinderlose Männer eine höhere Mortalität aufweisen als Männer mit Kindern.

Nach dem Kenntnisstand der Autorin gibt es bislang nur eine Studie, die den Zusammenhang zwischen biologischer Fruchtbarkeit und Sterblichkeit bei Männern unter Einbeziehung der Kinderzahl untersucht hat (Jensen et al. 2009). Eine Stratifizierung nach Fekundität ergab, dass das niedrigere Mortalitätsrisiko von Männern mit guter Spermienqualität (Konzentration, Morphologie und Motilität) unabhängig von der Kinderzahl bestand. Damit liefert die Studie von Jensen et al. (2009) als eine der ersten Studien, einen wichtigen Hinweis darauf, dass nicht ausschließlich soziale Faktoren den Zusammenhang zwischen Fertilität und Mortalität moderieren.

Diese registerbasierte Studie weist jedoch einige Schwächen auf. Die verwendeten Angaben

zur Reproduktionsbiographie sind nicht vollständig. Es lag keine Information darüber vor, ob es sich bei den Männern mit Kindern um biologische oder um Adoptivväter gehandelt hat, d.h. welche Männer mit Fruchtbarkeitsstörungen in Folge einer Infertilitätsbehandlung ein Kind gezeugt oder in Anschluß an die Untersuchung ein Kind adoptiert haben. Dadurch könnten Männer mit eingeschränkter Fruchtbarkeit fälschlicherweise der Gruppe von fruchtbaren Männern (leiblichen Vätern) zugeordnet sein. Dies würde zu einer Unterschätzung der Effektstärke der Spermienparameter auf die Mortalität führen. Es konnte ebenfalls keine Information zum Familienstand berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Arbeit soll deshalb der Zusammenhang zwischen Fertilität und Mortalität ehemaliger Patienten der Kinderwunschsprechstunde der Geburtsjahrgänge 1892 und 1941 durch Befragung Überlebender (Fälle-Befragung) bzw. durch Befragung Hinterbliebener (Proxy-Befragung) zur vollständigen Reproduktions- und Partnerschaftsbiographie weiter untersucht werden. Datenbasis sind Spermioogramme der Universitätshautklinik Marburg der Untersuchungsjahre 1949 bis 1994.

Dieser Spermioogrammdatensatz wurde bereits von Groos et al. (2006), Seydel (2010) und Westerman (2011) verwendet, um den Zusammenhang zwischen Spermienqualität und Gesamtsterblichkeit bzw. Spermienqualität und todesursachenspezifischer Mortalität zu untersuchen. Aus dem Datensatz dieser Vorgängerstudien wurde eine höhere Mortalität und damit eine geringere Lebensspanne subfertiler Männer, auch ohne eine fassbare Grundkrankheit oder eine sonstige Komorbidität (Groos et al. 2006) beobachtet.

Die vorliegende Arbeit erweitert die genannten Vorgängerstudien in folgenden wichtigen Punkten:

1. Erweitertes Mortality Follow-Up (2010): In der vorliegenden Studie sollen die Ergebnisse von Groos et al. (2006), Seydel (2010) und Westerman (2011) zum Zusammenhang zwischen Fertilität und Mortalität repliziert werden. Das Mortality Follow-Up wird zum 31.12.2010 vorgenommen (Studie Groos et al. (2006) Mortality Follow-Up bis zum 31.10.2002; Studie Seydel (2010) und Westerman (2011) Mortality Follow-Up bis zum 31.12.2006);
2. Einbezug azoospermer Patienten in die Analyse: In der Studie von Seydel (2010) wurden azoosperme Fälle aus der Analyse des Zusammenhangs zwischen Fertilität und Mortalität ausgeschlossen. In dieser Arbeit sollen azoosperme Fälle in die

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Fertilität und Sterblichkeit einbezogen werden. Patienten, bei denen die Azoospermie die Folge einer Vasektomie ist, werden aus der Untersuchung ausgeschlossen, soweit ein entsprechender Vermerk auf den Spermiogrammen vorhanden war;

3. Differenzierung nach Fekundität: Zusätzlich zur biologischen Fruchtbarkeit (Fertilität) soll die Fekundität (leibliche Kinder vorhanden: ja/nein) bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen Fertilität und Mortalität berücksichtigt werden. Auf diese Weise soll der Einfluss sozialer und biologischer Faktoren auf die Mortalität näher bestimmt werden.

Bei der Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen Fertilität und Mortalität sind folgende Möglichkeiten denkbar:

1. Eine spezifische Komorbidität oder spezifische exogene Noxen mit ungünstigen Auswirkungen auf die Spermatogenese/Spermienqualität lagen bei einer Reihe der Fälle mit subnormalem Spermaefund bereits bei der Untersuchung vor, wurden aber nicht erkannt oder nicht dokumentiert (Confounder);
2. Männer mit subnormalem Spermaefund lebten andere Lebensläufe: wegen der höheren Prävalenz der Kinderlosigkeit instabilere Partnerschaften und riskanteren Gesundheitslebensstil (Drift);
3. Intakte Fertilität ist per se eine lebensverlängernde spezifische Disposition (direkte spezifische Kausation);
4. Intakte Fertilität ist, indem sie häufiger mit erfolgreicher Reproduktion einhergeht, die ihrerseits verbesserte soziale Unterstützung durch Partner und Nachkommen verschafft, eine lebensverlängernde spezifische Disposition (indirekte spezifische Kausation).

Zur Klärung, welche dieser Möglichkeiten in Frage kommt, soll nicht nur die kumulative Mortalität nach Spermienparametern beobachtet werden, sondern

1. die Reproduktionsbiographie dieser Fälle: eingeschränkte Fertilität schließt Reproduktion nicht aus, ebenso wie eine intakte Fertilität keine notwendige Voraussetzung tatsächlicher Reproduktion ist
2. die Partnerschaftsbiographie dieser Fälle: subfertile Männer erleben

möglicherweise häufiger ein Scheitern von Ehen oder vergleichbar intensiven Beziehungen

2.2. Hypothesen

Es sollen folgende Hypothesen überprüft werden:

1. Männer mit schlechten Spermienparametern weisen eine höhere Mortalität auf als Männer mit guten Spermienparametern.
2. Fertilität und Fekundität interagieren auf Mortalität: Bei gleichen Spermienparametern werden kinderlose Männer eine höhere Mortalität aufweisen als Männer mit Kindern.

Zu 1) Schlechte Spermienparameter sind Marker der allgemeinen Gesundheitssituation oder einer schwächeren allgemeinen Vitalität des Organismus und sagen deshalb eine kürzere Überlebenszeit voraus (fertility matters).

Zu 2) Das Haben von Kindern verlängert die Überlebenszeit. Männer mit schlechten Spermienparametern haben eine höhere Wahrscheinlichkeit kinderlos zu bleiben und haben deshalb eine kürzere Überlebenszeit (fecundity matters).

Neben der Erhebung der Reproduktionsbiographie war ein weiterer Schwerpunkt der Befragung ehemaliger Patienten der Kinderwunschsprechstunde bzw. der Hinterbliebenen die Erhebung der Gesundheitsbiographie dieser Patienten. Es wurden unter anderem detaillierte Informationen zum Gesundheitszustand im Lebenslauf dieser Patienten erhoben, wie z.B. zur Lebenszeitprävalenz der wichtigsten Erkrankungen, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-12) und gesundheitsbezogenen Verhaltensweisen (Rauchen und Sport).

Da in der vorliegenden Arbeit der Zusammenhang zwischen Fertilität und Mortalität unter Berücksichtigung der Fekundität als möglichen Confounder dieses Zusammenhangs Gegenstand der Untersuchung ist, werden keine Angaben zur Morbidität dieser Patienten bei dieser Analyse berücksichtigt. Der Zusammenhang zwischen Fertilität und postreproduktiver Gesundheit ist nicht Gegenstand dieser Untersuchung, sondern bleibt zukünftiger Datenauswertung vorbehalten.

3. Methoden

3.1. Datenerhebung in der Gesamtpopulation der Fälle

3.1.1. Spermioogramme

Datengrundlage bilden Spermioogramme von Patienten der Kinderwunschsprechstunde der Universitätsklinik in Marburg der Geburtsjahrgänge von 1892 bis einschließlich 1941 aus den Untersuchungsjahren von 1949 bis 1994. Für den Untersuchungsjahrgang 1954 liegen aus unbekannten Gründen keine Befundblätter vor.

Im Laufe der Untersuchungsjahre haben sich die Befundblätter gewandelt. Während in den frühen Untersuchungsjahren Angaben zu Spermienqualität gemeinsam mit Angaben über Vorerkrankungen mit möglichen Auswirkungen auf die Spermatogenese bzw. Spermienqualität (z.B. Geschlechtskrankheiten wie Syphilis und Gonorrhoe, Infektionskrankheiten wie Mumps und Orchitis) in den Patientenakten verzeichnet wurden, wurden in den späteren Untersuchungsjahren ab 1970 Angaben zum Gesundheitszustand (Anamnese) separat von Angaben zur Spermienqualität (Spermioogramme) erhoben. Da nach Ablauf der gesetzlichen Aufbewahrungsfrist die Krankenakten vernichtet wurden, liegen nicht für alle Fälle Angaben zur Krankengeschichte vor. Da für Fälle der Untersuchungsjahre ab 1970 keine Informationen über Vorerkrankungen vorliegen, wurde entschieden, Fälle mit bekannten Vorerkrankungen aus der Analyse nicht auszuschließen, um eine Selektion zu vermeiden. In der Vorgängerstudie von Groos et al. (2006) konnte jedoch gezeigt werden, dass der Ausschluss von Fällen mit bekannten Vorerkrankungen aus der Analyse keinen Einfluss auf das erhöhte Sterberisiko von subfertilen Fällen zur Folge hatte.

In den späteren Untersuchungsjahren wurden zu den standardmäßig erhobenen Parametern wie Ejakulatvolumen, Spermienkonzentration, -motilität und -morphologie Ergebnisse biochemischer Analysen miterhoben. Folgende Informationen wurden für nahezu alle Fälle erfasst:

- Name, Vorname
- Geburtsdatum bzw. Alter
- Ejakulatvolumen

- pH-Wert
- Spermienmotilität und -morphologie
- Spermienkonzentration

Es werden nur die Ergebnisse der ersten Ejakulatuntersuchung von Patienten berücksichtigt, um auszuschließen, dass mögliche medikamentöse Behandlungen oder seelische Belastungen im Anschluß an die erste Untersuchung die Ejakulat- bzw. Spermienparameter verändert haben könnten. Damit liegt ein Untersuchungsbrutto von 2294 Fällen vor.

3.1.2. Vitalstatuserhebung

Auf der Grundlage von in Spermioogrammen enthaltenen Personendaten (Name, Geburtsdatum und vereinzelt Adresse) wurde der Vitalstatus bei den zuständigen Einwohnermeldeämtern erhoben. Neben Angaben zum Vitalstatus wurden bei den aktiven Fällen der aktuelle bzw. bei den verstorbenen Fällen der letzte Wohnsitz (Adress Follow-Up) sowie Auskünfte zum Sterbedatum und -ort erhoben.

Bei den schriftlichen Anfragen bei den Einwohnermeldeämtern wurde folgendermaßen vorgegangen: Wurde eine Person vom Einwohnermeldeamt als „wie angegeben gemeldet“ bestätigt, so wurde das Follow-Up für diesen Fall mit dem Vitalstatus „lebend“ abgeschlossen. Ist eine Person verstorben, so wurden die Sterbedaten (Datum und Ort) dokumentiert. Meldete das Einwohnermeldeamt eine Person als „verzogen“, so wurde die Recherche beim Einwohnermeldeamt der Verzugsadresse fortgesetzt. Von dort konnte die Recherche fortgeführt werden oder es ergaben sich Rückfragen zum vorherigen Einwohnermeldeamt. Konnte die Person auf diese Weise nicht ermittelt werden, wurde sie mit „Vitalstatus unbekannt“ codiert. Die Recherche für Personen, die ins Ausland verzogen sind, wurde mit dem Vitalstatus der letzten ermittelten Adresse im Inland abgeschlossen. Die Vitalstatuserhebung wurde für alle ehemaligen Patienten der Kinderwunschsprechstunde vorgenommen (n=2294). Mit der ersten Vitalstatusüberprüfung wurde zum 30. September 2002 begonnen (1. Follow-Up). Bei der Recherche wurden Patienten der Geburtskohorte bis einschließlich 31.12.1937 berücksichtigt (n=933).

Zum 31. Dezember 2006 wurde ein 2. Mortality Follow-Up vorgenommen. Für alle zum Zeitpunkt des 1. Follow-Up ermittelten Personen wurden der Vitalstatus und die Adresse erneut überprüft. Ausgeschlossen wurden von der Recherche Personen, die zum 31.12.2002

bereits verstorben oder ins Ausland verzogen waren. Personen, die zum Zeitpunkt des 1. Follow-Up nicht vom Einwohnermeldeamt zu ermitteln waren oder bei der Recherche bis dato nicht berücksichtigt werden konnten, wurden erneut in die Vitalstatuserhebung eingeschlossen. Denn für diese Personen ergab sich eine zusätzliche Möglichkeit der Ermittlung über ein weiteres Register und damit ein weiterer Anhaltspunkt für die Recherche im Einwohnermeldeamt. Des Weiteren wurden der Vitalstatus und die Adresse für 491 neue Kohortenmitglieder der Geburtsjahrgänge bis einschließlich 31.12.1941 erhoben.

Ein weiterer Bestandteil des 2. Follow-Up war die Ermittlung des Familienstands der bereits verstorbenen Personen und bei den Verheirateten die Ermittlung des Vitalstatus und der Adressen der hinterbliebenen Ehefrauen. Diese Informationen bildeten die Grundlage für die Befragung ehemaliger Patienten. Die Befragung begann nachdem der Vitalstatus und die eindeutige Adresse der Zielperson bzw. einer potentiellen Proxy-Person ermittelt wurden.

Ein drittes und bisher letztes Follow-Up erfolgte zum 31. Dezember 2010. Die Einwohnermeldeamtsrecherche umfasste 984 Personen, die zum 31.12.2006 aktiv ($n=972$) oder weiter verfolgbar, d.h. verzogen ($n=7$) waren. Personen, die zum 31.12.2006 verstorben ($n=436$), ins Ausland verzogen ($n=18$) oder nicht zu ermitteln ($n=864$) waren, wurden ausgeschlossen. Für 5 Personen, deren Vitalstatus zum 31.12.2006 nicht ermittelt werden konnten, ergab sich im Nachhinein ein weiterer Anhaltspunkt für eine weitere Suche. Diese Personen wurden über das Örtliche Telefonbuch gefunden.

Zum 31.12.2010 ergibt sich folgender Stand: Von den insgesamt 2294 Patienten, die jemals die Kinderwunschsprechstunde aufgesucht haben, konnte für 1417 der Vitalstatus ermittelt werden. 833 Patienten waren aktiv, 584 waren verstorben. 205 Patienten waren zuletzt in der Stadt Marburg wohnhaft, 542 im Landkreis Marburg Biedenkopf (ausgenommen der Stadt Marburg) und 670 außerhalb des Landkreises Marburg Biedenkopf.

Für 877 Patienten konnte kein Vitalstatus ermittelt werden. Davon sind 18 Personen ins Ausland verzogen, für eine Person liegt eine Auskunftssperre vor und 858 Personen (37,4%) waren definitiv nicht zu ermitteln. Eine Übersicht über die Ergebnisse der Vitalstatuserhebung zum 31.12.2010 findet sich in Tabelle 5.

	Gesamt	Stadt Marburg	LK MR Biedenkopf	Außerhalb LK MR Biedenkopf
Alle Patienten geboren bis zum 31.12.1941	2294			
davon mit unbekanntem Vitalstatus	877			
davon mit bekanntem Vitalstatus	1417	121	326	386
davon lebend	833	84	216	284
davon verstorben	584	205	542	670

Tabelle 5: Ergebnisse der Vitalstatuserhebung zum 31.12.2010

3.2. Datenerhebung in der Population der Kontrollen

In der vorliegenden Studie werden fertile Patienten als interne Kontrollen und subfertile Patienten als Fälle behandelt. Damit sollen mögliche Unterschiede in der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Fertilitätsstatus ermittelt werden. Von Interesse ist ebenfalls, ob sich subfertile und fertile Patienten der Kinderwunschsprechstunde in ihrer Sterblichkeit von Männern aus der Allgemeinbevölkerung (externe Kontrollen) unterscheiden. Um einen solchen Vergleich anstellen zu können, sollten vor Beginn der Studie für jeden Fall mit Adresse im Landkreis Marburg Biedenkopf möglichst 2 Präzisionskontrollen (pairwise matching) aus dem Geburtenregister des Standesamts der Stadt Marburg gezogen und deren Vitalstatus zum 31.12.2006 überprüft werden. Als externe Kontrollen wurden Männer definiert, die im gleichen Jahr wie der Fall geboren und 259 Tage vor bis 259 Tage nach dem Datum der ersten Untersuchung des Falls zum ersten Mal Vater eines ehelichen Kindes wurden (Kontrolldatum). Dieser Zeitraum entspricht der durchschnittlichen Zeitdauer einer Schwangerschaft ab Beginn der Implantation des Embryos an die Uteruswand (Coad 2007). Zur Beschreibung des Matching Verfahrens siehe Seydel (2010). Über 90% aller Kinder im Landkreis Marburg Biedenkopf werden entweder in der geburtshilflichen Abteilung des Universitätsklinikums oder des Diakoniekrankenhauses Wehrda geboren und entsprechend im Standesamt der Stadt Marburg beurkundet. Bei den Kontrollen liegt natürlich keine Spermauntersuchung vor. Stattdessen wurde unterstellt, dass sich bei diesen Männern um fertile Männer handelt.

In der Vorgängerstudie von Seydel (2010) konnten keine Mortalitätsunterschiede in der Sterblichkeit zwischen subfertilen Fällen und Kontrollen ermittelt werden. Dies kann so gedeutet werden, dass sich Paare mit Kinderwunsch, die sich ärztlicher Diagnostik und Behandlung unterzogen haben, in allgemein günstigeren Lebensumständen als die

Kontrollen befanden, was bekanntlich mit besserer Gesundheit und geringerer Mortalität einhergeht. Weil der Mortalitätsunterschied zwischen Kontrollen und Fällen vergleichbar groß ist wie der Mortalitätsunterschied zwischen Fällen mit intakter und eingeschränkter Fertilität, ist der Informationswert eines Vergleichs zwischen Fällen und Kontrollen begrenzt. Eine Replikation der Ergebnisse zum 31.12.2010 und eine Befragung von Kontrollen im Rahmen der vorliegenden Studie waren deshalb nicht vorgesehen.

3.3. Datenerhebung in der Befragungspopulation

3.3.1. Befragung

Wie bereits erwähnt, wurden im Rahmen der Befragung nicht ausschließlich Informationen zur Partnerschafts- und Reproduktionsbiographie erhoben, die in der vorliegenden Arbeit zur Analyse des Zusammenhangs zwischen Fertilität und Mortalität verwendet wurden. Einen weiteren Schwerpunkt der Erhebung bildeten Fragen zum Gesundheitszustand wie z.B. zur Lebenszeitprävalenz wichtiger Erkrankungen, zur subjektiven Einschätzung des eigenen Gesundheitszustands (SF-12 Skala) und zu gesundheitsbezogenen Verhaltensweisen. Diese Informationen wurden miterhoben, sind aber nicht Bestandteil dieser Auswertung.

Den Kernbestand der Datenerhebung bildete die Befragung der noch lebenden Patienten der Geburtsjahrgänge bis einschließlich 31.12.1941 (Fälle-Befragung) bzw. der Hinterbliebenen (Ehefrauen) der bereits verstorbenen Patienten (Proxy-Befragung).

Eine Besonderheit dieser Erhebung ist die Befragungspopulation. Es handelt sich um ältere und zum Teil hochbetagte Personen. Vor dem Hintergrund des mit dem Alter einhergehenden Rückgangs physischer und kognitiver Fähigkeiten bedürfen die Entwicklung des Fragebogens und die Durchführung der Befragung besonderer Aufmerksamkeit. Auf die methodischen Besonderheiten bei der Befragung alter Menschen wird in Abschnitt 1.1.2. im Methodenbericht eingegangen (siehe Anhang). Zur Wahrung von Qualitätsstandards im Rahmen von Erhebungen wurde die Befragung unter Anwendung des von Dillman (2007) aufgestellten Verfahrens der „Tailored Design“ Methode durchgeführt, die die konzeptionelle Grundlage für die Planung und Durchführung der eigenen Befragung bildet. Eine zentrale Überlegung der Tailored Design Methode ist, dass Befragungen nicht länger effizient mit nur einer einzigen Befragungsart durchgeführt werden können, sondern vielmehr für jede Befragung ein Datenerhebungsmix („mixed mode“) maßgeschneidert

werden muss. Auf die methodischen Besonderheiten dieser Methode wurde ausführlich im Abschnitt 1.1.6. und 1.1.7. im Methodenbericht eingegangen (siehe Anhang).

Die Befragung erfolgte entweder in postalisch-schriftlicher oder in telefonischer, vereinzelt auch in persönlich-mündlicher (face-to-face-) Form. Die Befragung wurde in telefonischer Form durchgeführt, wenn die potentielle Zielperson (Fall bzw. Proxy) für eine schriftliche Befragung aufgrund von Schwierigkeiten mit dieser Befragungsart nicht gewonnen werden konnte, grundsätzlich aber bereit war an der Befragung teilzunehmen, sofern diese telefonisch erfolgte. Die genaue Vorgehensweise bei der Durchführung der Befragung ist im Abschnitt 1.1.13. und 1.1.14. im Methodenbericht dargestellt (siehe Anhang).

Grundlage für die Befragung war eine adaptierte Version eines gut erprobten Instruments - eines standardisierten Fragebogens des Deutschen Lebenserwartungssurveys (1998), der bisher größten deutschen gesundheitsbezogenen Panel-Erhebung an der Allgemeinbevölkerung. Weitere Einzelheiten zur Befragung mit Gesundheitsbezug sind dem Abschnitt 1.1.1. im Methodenbericht zu entnehmen (siehe Anhang). Bei den verstorbenen Fällen wurde eine sogenannte Proxy-Befragung mit Ehepartnerinnen mit einer angepassten Version dieses Instruments durchgeführt. Bei der Entwicklung des Fragebogens für die Proxy-Befragung wurde auf die Erfahrungen der „Health and Retirement Study“ (HRS) der University of Michigan zurückgegriffen, die durch Befragung von 22.000 US Amerikanern im Alter über 50 Jahre seit 1992 alle zwei Jahre eine Fülle von Informationen über Gesundheit, familiäre, soziale und wirtschaftliche Lage erhebt. Dieses Instrument der Bevölkerungsdauerbeobachtung liefert einen für die USA unentbehrlichen Datensatz für die Altersforschung aller Richtungen und hat weltweit Maßstäbe für die Methodik der Befragung alter und sehr alter Menschen gesetzt. Eine Besonderheit der Gesamterhebung ist, dass nach dem Versterben eines Panelmitglieds große Anstrengungen unternommen werden, um mit jemanden, der den Verstorbenen kannte, ein sogenanntes „Exit“ Interview über dessen letzte Lebensphase zu führen, wobei sich das Erhebungsinstrument des Exit-Interviews möglichst eng an das des Hauptinstruments anlehnt. Im Zusammenhang mit der Befragung von Hinterbliebenen wurde bei der Entwicklung des Fragebogens für die Proxy-Befragung an die Erfahrungen der als Teil der „Health and Retirement Study“ (HRS) durchgeführten Exit-Interviews der University of Michigan angeknüpft. Als Leitfaden für die Entwicklung des Fragebogens für die Proxy-Befragung diente das Frageprogramm der „Health and Retirement Study“ (HRS) der University of Michigan für die Befragung von Proxy in Exit-

Interviews, in welchem schwerpunktmäßig für die Fragestellung dieser Arbeit relevante Sachverhalte wie Partnerschafts- und Familienbeziehungen im Lebenslauf erhoben werden. Die Teilnahme an Exit-Interviews ist mit durchschnittlich 86% sehr hoch. Auf die methodischen Besonderheiten bei der Entwicklung des Proxy-Fragebogens wird im Abschnitt 1.1.9. und die methodischen Besonderheiten von Proxy- und Exit-Befragungen im Abschnitt 1.1.3. im Methodenbericht eingegangen (siehe Anhang). Gegenstand der Befragung war ebenfalls die Erhebung der Gesundheitsbiographie. Diese findet jedoch keine Berücksichtigung bei der Bearbeitung der eigenen Forschungsfragestellung. Die beiden Fragebögen (Fälle-Fragebogen und Proxy-Fragebogen) sind im Anhang einzusehen.

Vor der Durchführung der Befragung wurden die beiden Versionen des schriftlichen Fragebogens (Fälle-Fragebogen und Proxy-Fragebogen) einem Pretest unterzogen. Die Vorgehensweise ist im Abschnitt 1.1.10. im Methodenbericht dargestellt (siehe Anhang).

Die Befragung wurde im Zeitraum von Mitte Juli 2010 bis Anfang März 2011 durchgeführt.

3.3.2. Befragungspopulation

3.3.2.1. Befragungsbrutto

Das Befragungsbrutto umfasst 883 Personen.

Ausgangspunkt der Befragung war der zum 31.12.2006 ermittelte Vitalstatus ehemaliger Patienten der Geburtskohorte bis einschließlich 31.12.1941 (Ergebnisse 2. Mortality Follow-Up). Während der Befragung mussten der Vitalstatus und die Adresse für einige Personen durch die Einwohnermeldeämter erneut überprüft werden, denn es sind im Zeitraum zwischen dem 31.12.2006 und dem Beginn der Befragung seit Mitte Juli 2010 gemäß der Rückmeldung durch die Post einige Personen verstorben oder verzogen und die Befragungsunterlagen konnten nicht zugestellt werden. Im ersten Fall musste eine Auskunft zum Familienstand und gegebenenfalls Angaben zur Ehefrau (Adresse) eingeholt werden. Im zweiten Fall mussten die Adressen erneut zur Überprüfung an die Einwohnermeldeämter geschickt werden. Zum Befragungszeitpunkt ergibt sich bezüglich des Vitalstatus folgender

Stand: Für 1419 Patienten war der Vitalstatus bekannt¹⁰. 845 Patienten waren aktiv, davon 122 bzw. 14,4% in der Stadt Marburg, 332 bzw. 39,3% im Landkreis Marburg Biedenkopf und 391 bzw. 46,3% außerhalb des Landkreises Marburg Biedenkopf. 574 Patienten waren verstorben, davon 83 bzw. 14,5% in der Stadt Marburg, 212 bzw. 36,9% im Landkreis Marburg Biedenkopf und 279 bzw. 48,6% außerhalb des Landkreises Marburg Biedenkopf. Für 854 Patienten lag keine Information zum Vitalstatus vor. 19 Patienten sind ins Ausland verzogen und bei 2 Patienten lag Auskunftssperre vor bzw. die Auskunft erfolgte gegen Gebühr. In die Befragungspopulation wurden alle Patienten mit zum Befragungszeitpunkt bekanntem Vitalstatus, also 1419 ehemalige Patienten, eingeschlossen. Eine Ausnahme davon bilden folgende Personengruppen: 17 Patienten mit erkennbarer ausländischer Staatsbürgerschaft und alle zum Befragungszeitpunkt aktiven, außerhalb des Landkreises Marburg Biedenkopf wohnenden Patienten mit Normozoospermie (n=255). Letztere wurden aus zwei Gründen ausgeschlossen:

- I. Prüfungen auf Selektivität (siehe Abschnitt 4.2.) haben ergeben, dass es hinsichtlich des Fertilitätsstatus keine Unterschiede zwischen in der Stadt Marburg und im Landkreis Marburg Biedenkopf und außerhalb des Landkreises Marburg Biedenkopf wohnhaften Fällen gibt und folglich der Einwand einer räumlichen Selektivität nicht gegeben und damit eine Verallgemeinerbarkeit der für die Stadt Marburg und den Landkreis Marburg Biedenkopf gewonnenen Befunde auf außerhalb des Landkreises Marburg Biedenkopf wohnhafte Fälle gegeben ist;
- II. Eine Befragung dieser Fälle liefert eine hinreichend große Stichprobe (1400 Fälle mit bekanntem Vitalstatus und mit Angaben zur Spermienkonzentration), um gegebenenfalls signifikante Unterschiede in der Zielvariablen Mortalität in Abhängigkeit vom Fertilitäts- und Fekunditätsstatus zu erkennen. Diese Entscheidung musste angesichts der begrenzten finanziellen Mittel, eine Befragung an der gesamten Studienpopulation durchzuführen, getroffen werden.

¹⁰ Ein Vergleich der Ergebnisse der Vitalstatuserhebung zum 31.12.2010 (3. Follow-Up) und zum Befragungszeitpunkt zeigt, dass zum 31.12.2010 für 1417 Personen, zum Befragungszeitpunkt für 1419 Personen der Vitalstatus bekannt war. Zwei Personen konnten zum Befragungszeitpunkt auf der Grundlage der Informationen der Vitalstatuserhebung zum 31.12.2006 als aktive Personen angeschrieben werden, konnten aber zum 31.12.2010 von den Einwohnermeldeämtern nicht mehr ermittelt werden.

Bei den verstorbenen Patienten (n=574) sollte die Befragung als Proxy-Befragung durchgeführt werden. Ein Kriterium für die Teilnahme an der Proxy-Befragung war, dass die verstorbenen Patienten zum Sterbezeitpunkt verheiratet waren und bei den verheirateten Patienten eine hinterbliebene Ehefrau als potentielle Befragungsperson zu Verfügung stand. Demnach konnte kein Proxy Interview für Patienten durchgeführt werden, die zum Sterbezeitpunkt geschieden, ledig oder verwitwet waren oder die zum Sterbezeitpunkt verheiratet gewesen sind, die Ehefrau aber zum Befragungszeitpunkt bereits verstorben oder aus anderen Gründen nicht zu befragen war. Bei den verstorbenen Patienten (n=574) stellt sich die Situation zum Befragungszeitpunkt folgendermaßen dar: Für 313 Fälle stand eine potentielle Proxy für eine Befragung zur Verfügung. D.h. für knapp 54,5% der verstorbenen Patienten war eine Auskunft zur Reproduktionsbiographie möglich. Für 261 verstorbene Patienten war aus folgenden Gründen keine potentielle Proxy vorhanden: 77 Patienten waren verwitwet, 33 Patienten waren geschieden, 13 Patienten waren ledig und bei 92 verheirateten Patienten war die Ehefrau zum Befragungszeitpunkt bereits verstorben, bei 11 Patienten hat die Ehefrau wieder geheiratet oder die Auskunft zum Vitalstatus der Ehefrau wurde verweigert, für 2 Proxy erfolgte keine Auskunft zum Vitalstatus, d.h. der Vitalstaus war zum Befragungszeitpunkt offen. Bei 4 Patienten wurde die Auskunft zum Familienstand verweigert, für 3 Patienten konnte der Familienstand nicht ermittelt werden, bei 9 Patienten erfolgte keine Auskunft zum Familienstand, d.h. der Familienstand war zum Befragungszeitpunkt offen. 17 Proxy sind im Befragungszeitraum verzogen und es wurde keine erneute Auskunft zum aktuellen Wohnsitz eingeholt (Tab. 6).

Alle verstorbenen Fälle	574
davon Proxy vorhanden	313
davon keine Proxy vorhanden	261
Fall verwitwet	77
Fall geschieden	33
Fall ledig	13
Auskunft Familienstand Fall offen	9
Familienstand Fall verweigert	4
Familienstand Fall nicht bekannt	3
Proxy zum Zeitpunkt Befragung verstorben	92
Proxy wieder geheiratet/Auskunft Vitalstatus Proxy verweigert	11
Auskunft Familienstand Proxy offen	2
Proxy verzogen	17

Tabelle 6: Übersicht Angaben Proxy

Das Befragungsbrutto beträgt unter Berücksichtigung der genannten Ausschlusskriterien (Ausschluss von 255 außerhalb des Landkreises Marburg Biedenkopf wohnhaften aktiven normozoospermen und 17 ausländischen Fällen) und der genannten 264 Ausfälle 883 potentielle Befragungspersonen. Davon sind 570 Fälle aktiv und 313 Fälle verstorben, für die eine potentielle Proxy für die Befragung zur Verfügung steht. Einen Überblick über die Zusammensetzung der Befragungspopulation gibt Tabelle 7 wieder.

Befragungsnetto	642
davon aktiv	437
davon Proxy	205

Tabelle 7: Befragungsbrutto

3.3.2.2. Befragungsnetto

Die Nettostichprobe umfasst 642 Personen. Das entspricht einer Rücklaufquote von 72,7%. Die Nettostichprobe setzt sich wie folgt zusammen: Es konnten 110 Zielpersonen (88 Fälle und 22 Proxy) aus der Stadt Marburg, 329 (246 Fälle und 83 Proxy) aus dem Landkreis Marburg Biedenkopf und 203 (103 Fälle und 100 Proxy) außerhalb des Landkreises Marburg Biedenkopf befragt werden.

241 Personen haben an der Befragung nicht teilgenommen. Bei 208 handelt es sich um Verweigerer und bei 33 Personen (12 Fälle und 21 Proxy) konnte eine Befragung nicht durchgeführt werden, da es aufgrund von Unstimmigkeiten bezüglich des Vitalstatus bzw. Meldeorts zum mehrfachen Versand der Befragungsunterlagen gekommen ist, ohne dass ein Interview realisiert werden konnte. Die Rücklaufquote beträgt somit 72,7%, einschließlich der Teilnehmer am telefonischen Kurzinterview (Kurzfragebogen) (n=75). Einen Überblick über die Teilnahme an der Befragung in Abhängigkeit von der Befragungsart (schriftlich, telefonisch oder face to face) und Zielperson (Fälle oder Proxy) gibt Tabelle 8 wieder.

				Fälle			Proxy		
				Marburg	LK Marburg Biedenkopf	Außerhalb Marburg Biedenkopf	Marburg	LK Marburg Biedenkopf	Außerhalb Marburg Biedenkopf
Nichtteil- nehmer	n=241			n=30	n=72	n=31	n=14	n=32	n=62
Frage- bögen insgesamt	n=642			n=88	n=246	n=103	n=22	n=83	n=100
		Davon schriftlich	n=498	n=74	n=203	n=91	n=7	n=54	n=69
		Davon telefonisch	n=59	-	n=9	n=11	-	n=8	n=31
		Davon face-to- face	n=10	n=6	n=1	-	n=2	n=1	-
		Davon Kurzfrage- bogen*	n=75	n=8	n=33	n=1	n=13	n=20	-

*Hierbei handelt es sich um eine telefonische Befragung mit einer Kurzversion des Fragebogens für die telefonische Befragung

Tabelle 8: Teilnahmebereitschaft an der Befragung in Abhängigkeit von der Befragungsart

Wäre die Befragung von vornherein ausschließlich als postalische, d.h. schriftliche Befragung konzipiert worden, hätten Personen, die grundsätzlich bereit waren an einer Befragung teilzunehmen, jedoch einen anderen Modus als den schriftlichen (telefonisch oder face-to-face) bevorzugten, als Befragungsteilnehmer nicht gewonnen werden können. Durch die Verwendung eines „mixed-mode“ Verfahrens konnten 69 weitere Personen (13,9%) befragt werden. Dies entspricht einer Steigerung der Rücklaufquote von 56,4 auf 64,2% und damit von 7,8 Prozentpunkten.

Ebenso verhält es sich mit dem Kurzfragebogen für die telefonische Befragung. Auch hier konnten Verweigerer (n=75), auch wenn im geringeren Umfang, zu einer Teilnahme gewonnen werden. Die Rücklaufquote konnte zusätzlich von 64,2 auf 72,7% erhöht werden. Das macht eine Steigerung von 7,5 Prozentpunkten aus. Insgesamt betrachtet, konnte durch die Verwendung des „mixed-mode“ Verfahrens die Teilnahmerate um 28,9% gesteigert werden. Dies entspricht einer Steigerungsrate von 16,3 Prozentpunkten.

3.4. Beobachtungszeit

Bei der Untersuchung von Unterschieden in der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Fertilität sind grundsätzlich zwei Vorgehensweisen denkbar. Es kann die gesamte Lebensdauer der Fälle ab dem jeweiligen Geburtsdatum bis zum Sterbedatum bzw. bei den zensierten Fällen bis zum Ende des Follow-Ups (31.12.2010) zugrunde gelegt werden. Oder es kann die Überlebensdauer der Fälle ab dem Untersuchungsdatum bis zum Sterbedatum bzw. Ende des Follow-Ups betrachtet werden. Beide Verfahren haben ihre Vor- und Nachteile. Für die erste Vorgehensweise spricht, dass mögliche, die Spermatogenese und damit Fertilität negativ beeinflussende unbekannte Faktoren bzw. Noxen eine lange Zeit vor der ersten Untersuchung, d.h. bereits in der frühen Kindheit oder sogar schon im Mutterleib wirksam waren und ihr Effekt auf diese Weise besser mit modelliert werden kann. Ein Nachteil einer solchen Betrachtung ist, dass keine Informationen darüber vorliegen, wie viele potentielle Fälle zwischen Konzeption und Untersuchungszeitpunkt verstorben und damit verloren gegangen sind (Loss-to-Follow-Up), deren Tod mit eben diesen die Spermatogenese beeinträchtigenden Faktoren bzw. Noxen im Zusammenhang steht. Das heißt, es könnte sich bei den untersuchten Patienten um eine gesundheitlich selektierte Gruppe handeln. Eine mögliche Folge wäre die Unterschätzung des Mortalitätsrisikos in Folge einer „mortality selection“.

Für die Betrachtung der Überlebenszeit ab Untersuchung spricht, dass auf der anderen Seite nur Fälle in die Beobachtung Eingang finden, die die Chance hatten bis zum Untersuchungszeitpunkt zu überleben, d.h. das reproduktive Erwachsenenalter überhaupt zu erreichen. Damit wäre die „Ausgangssituation“ für alle diese Fälle die gleiche. Denkbar ist auch, dass insbesondere externe Faktoren und Noxen sich erst im Erwachsenenalter auf die Fertilität negativ auswirken und ihr Einfluss ab Untersuchung dadurch besser modelliert werden kann, etwa bei beruflichen Expositionen, gesundheitsabträglichem Lebensstil wie z.B. Rauchen und Übergewicht, bestimmten allgemeinen und systemischen Erkrankungen wie z.B. Diabetes, die alle sowohl die Ursache als auch die Folge reproduktiven Verhaltens sein können. Ein entsprechender Nachteil der Modellierung der Überlebenszeit ab Untersuchung ist, dass die Zeit unter Beobachtung für Fälle der jüngeren Geburtsjahrgänge und der späteren Untersuchungsjahrgänge relativ kurz und damit die Vergleichbarkeit erschwert ist. Bei der Betrachtung der Überlebenszeit ab Untersuchung wurde das Untersuchungsalter als Kovariate in die Modellierung.

Vor dem Hintergrund der Annahmen über die Natur bzw. die unterschiedliche Wirksamkeit von Noxen auf die Spermatogenese soll in der vorliegenden Studie ein doppelter Ansatz verfolgt werden. Es soll sowohl die Überlebenszeit ab Geburt als auch ab Untersuchungszeitpunkt in Abhängigkeit von der Fertilität modelliert werden. Eine Modellierung der Überlebenszeiten ab Geburt und ab Untersuchung erlaubt es Aussagen über die Wirksamkeit der Noxen zu treffen. Folgende Möglichkeiten sind denkbar: Wenn die Noxe ab Geburt wirksam ist, ist der Effekt ab Geburt und ab Untersuchung gleich stark, wenn die Noxe ab Untersuchung wirksam ist, ist der Effekt ab Untersuchung stärker als ab Geburt, wenn die Noxe im Lebenslauf stärker ist, ist der Effekt bei alten Geburtskohorten stärker als bei jungen Geburtsjahrgängen, wenn die Noxe im Lebenslauf konstant ist, ist der Effekt bei den alten und jungen Geburtskohorten gleich stark. Bei der Modellierung der Überlebenszeit ab Geburt wird angenommen, dass das Mortalitätsrisiko zwischen Geburt und Untersuchung bei exponierten Fällen gleich ist.

3.5. Darstellung der Zielvariablen

Als Zielvariablen wurden ausgewählt:

Überlebenszeit ab Geburt, Überlebenszeit ab Untersuchung

3.6. Darstellung der Einflussvariablen

Als Einflussvariablen wurden ausgewählt:

Spermienkonzentration, Spermiengesamtzahl, gemessene bzw. extrapolierte Motilität nach 30 Minuten; der auf der Spermienkonzentration, Spermiengesamtzahl und Motilität basierende Fertilitäts-Index (Gesamtfertilität) (siehe Abschnitt 3.8.2.).

3.7. Potentielle Confounder

Als Kontrollvariablen / Potentielle Confounder wurden ausgewählt:

Bei den multivariaten statistischen Verfahren (siehe Abschnitt 3.8.3. unter (3)) wurden folgende Kontrollvariablen in die Modelle einbezogen: In der Gesamtpopulation: Geburtsjahr, Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung; In der Befragungspopulation: zusätzlich Fekundität (leibliche Kinder vorhanden: ja/nein).

3.8. Auswertungsverfahren

3.8.1. Extrapolation der Motilität

In die Bildung eines sogenannten Fertilitäts-Index (siehe Abschnitt 3.8.2.) wurde neben der Spermienkonzentration und der Spermiengesamtzahl die Gesamtmotilität der Spermien herangezogen. Es liegen insgesamt 1772 Angaben zum Anteil motiler Spermien (Gesamtmotilität) vor. Bei 3,4% wurde eine Motilitätsbestimmung nicht vorgenommen (in den meisten Fällen, wenn ein Patient das Ejakulat in einem Kondom von zu Hause mitgebracht hat) und bei 0,6% fehlten Angaben zur Motilität. Bei den übrigen 18,8% wurden keine Angaben zum Anteil motiler Spermien gemacht, da aufgrund einer geringen Spermienzahl oder einer Azoospermie keine Bestimmung möglich war.

Im Spermigrammdatensatz wurde die Motilitätsbestimmung im Laufe der Untersuchungsjahre zu unterschiedlichen Zeitpunkten vorgenommen. Es liegen unterschiedliche Beobachtungsintervalle vor, wobei die Motilitätsbestimmung in manchen Untersuchungsjahren nicht nur zu einem Tageszeitpunkt erfolgte. Bei knapp 37% liegt ein Zeitpunkt der Messung vor, bei 37% sind Angaben zu zwei Messzeitpunkten und bei 7,3% zu drei Messzeitpunkten vorhanden. Die Bestimmung der Motilität erfolgte im Laufe der Untersuchungsjahre entweder bei Raumtemperatur oder bei 37 Grad.

Die meisten Angaben zur Motilität liegen für 120 Minuten vor (935 bzw. 40,8%), gefolgt von Angaben nach 60 Minuten (125 bzw. 5,4%) und von Angaben nach 20 Minuten (127 bzw. 5,5%). Nach 30 Minuten liegen 106 bzw. 4,6% der Angaben vor. Bis einschließlich 30 Minuten liegen 292 bzw. 16,5%, bis einschließlich 1 Stunde 624 bzw. 35,2% und bis einschließlich 120 Minuten 92,6% bzw. 1640 aller Angaben vor (siehe Tab. 9).

Motilität	
nach 20 Min.	127 (5,5%)
nach 30 Min.	106 (4,6%)
einschließlich 30 Min.	292 (16,5%)
nach 60 Min.	125 (5,4%)
einschließlich 60 Min.	624 (35,2%)
nach 120 Min.	935 (40,8%)
einschließlich 120 Min.	1640 (92,6%)
> 120 Min.	132 (7,4%)

Tabelle 9: Angaben zum Zeitpunkt der Motilitätsbestimmung nach Ejakulation (Min.)

Nach den WHO (2010) Referenzwerten sollte die Motilitätsbestimmung vorzugsweise nach 30 Minuten, in jedem Fall aber innerhalb der ersten Stunde nach der Verflüssigung des Ejakulats durchgeführt werden, um einen schädigenden Einfluss von Dehydrierung und Temperaturschwankungen auf die Bewegungsqualität zu vermeiden (WHO 2010, S. 21f). Aufgrund der unterschiedlichen Messzeitpunkte ergab sich die Notwendigkeit einen einheitlichen Motilitäts-Index aus den Daten zu schätzen. Für Fälle, bei denen Messwerte zu anderen Messzeitpunkten als nach 30 Minuten vorlagen, wurde der nicht beobachtete Messwert zum Zeitpunkt 30 Minuten nach Ejakulation aus den Daten in folgender Weise geschätzt: Aus allgemeinen biologischen Erwägungen heraus wurde der Rückgang der Motilität als exponentialer Prozess modelliert und mit den Messwerten ungleich 30 Minuten als eine proportionale Verschiebung angepasst. Das auf meine Bitte nach meinen Vorgaben durch Ulrich Mueller geschriebene Programm (Syntax) findet sich im Anhang wieder. Die von mir einzeln auf Plausibilität überprüften Schätzergebnisse wurden als Motilitäts-Index in die Analyse aufgenommen und zur Bestimmung des Fertilitäts-Index herangezogen.

3.8.2. Bildung und Güteprüfung eines Fertilitäts-Index

Informationsreduktion und Informationskondensation durch Indexbildung ist ein Standardverfahren der epidemiologischen Datenanalyse. In dieser Untersuchung wurde ein Fertilitäts-Index gebildet und nach der erforderlichen Güteprüfung in die Verfahren der Hypothesenprüfung einbezogen. Hinter dieser Vorgehensweise steht die Überlegung, dass allen Standardverfahren der Ejakulatanalyse gemeinsam ist, dass sie nur einen Parameter der Spermienfunktion beschreiben und hinsichtlich der Fertilisierungskapazität anhand von Grenzwerten beurteilen. Bei der Bestimmung der Fertilität des Mannes ist zu beachten, dass die Fertilisierungskapazität der Spermien nicht durch einen einzelnen Parameter der Spermienfunktion angemessen beurteilt werden kann. Die Störung der Fertilität kann einen einzigen Parameter betreffen oder alle drei (Zahl, Morphologie, Motilität). Männer mit Fertilitätsstörungen haben oft abweichende Werte mehrerer Spermienparameter. Die meisten Parameter korrelieren jedoch miteinander. Eine niedrige Spermienkonzentration geht mit einer schlechten Motilität und einer schlechten Morphologie einher, wie im Falle einer Oligoastheno-teratozoospermie und umgekehrt eine hohe Spermienkonzentration geht mit einer guten Motilität und einer guten Morphologie einher, wie im Falle einer Normozoospermie. In der vorliegenden Studie wird deshalb zur Bestimmung der Fertilität

des Mannes zusätzlich zur Spermienkonzentration ein Fertilitäts-Index verwendet, der die Betrachtung aller relevanter Spermienparameter erlaubt und den Grad der Spermatogenesestörung abbildet.

Zur Bildung eines Fertilitäts-Index wurden die Spermienparameter zu einem einzigen Wert zusammen gefasst (Gesamtfertilität). Zu diesem Zweck wurde auf das Verfahren der konfirmatorischen Faktorenanalyse zurückgegriffen. Ziel der konfirmatorischen Faktorenanalyse als eines dimensionenreduzierenden Verfahrens ist es, eine Vielzahl von Variablen auf eine kleine Anzahl, von sogenannten Faktoren, zu reduzieren. Dabei werden diejenigen Variablen, die stark miteinander korrelieren, zu einem Faktor zusammengefasst. Ziel ist es, solche Faktoren zu bestimmen, die die beobachteten Zusammenhänge zwischen den gegebenen Variablen möglichst vollständig erklären. Dabei werden aus beobachtbaren Messwerten latente Variablen erschlossen.

Bei der Bestimmung des Fertilitäts-Index wurde auf das einfaktorielle Modell zurückgegriffen. Die Anzahl der Faktoren wurde also mit 1 festgelegt. Ursprünglich sollten alle vier Spermienparameter Konzentration, Gesamtzahl, gemessene/geschätzte Motilität nach 30 Minuten und Morphologie zur Bestimmung der Gesamtfertilität herangezogen werden. Eine externe Validierung der Ergebnisse der Faktorenanalyse mit der Fekundität (Anzahl leiblicher Kinder als Zählvariable und leibliche Vaterschaft als dichotome Variable) hat aber gezeigt, dass die Morphologie nicht mit der Fekundität korreliert, obwohl die einzelnen Spermienparameter gut miteinander korrelieren. Aus diesem Grund wurde beschlossen, die Morphologie aus der Bildung des Fertilitäts-Index auszuschließen. Das beste Validierungsergebnis mit der Fekundität ergab sich für die Spermienkonzentration und die Spermiengesamtzahl. Da aber die beiden Spermienparameter keinen zusätzlichen Erklärungswert enthalten, wurde beschlossen die gemessene/extrapolierte Motilität nach 30 Minuten mit in die Bildung des Fertilitäts-Index aufzunehmen. Die Ergebnisse der einfaktoriellen Faktorenanalyse sind in den Tabellen 11 bis 13 dargestellt.

	Anfänglich	Extraktion
Spermienkonzentration	1,000	0,883
Spermiengesamtzahl	1,000	0,865
Motilität nach 30 Min.	1,000	0,371

Tabelle 11: Kommunalitäten

	Anteil der Varianz
Spermienkonzentration	70,628
Spermiengesamtzahl	25,455
Motilität nach 30 Min.	3,917

Tabelle 12: Erklärte Gesamtvarianz

	Komponente
Spermienkonzentration	0,940
Spermiengesamtzahl	0,930
Motilität nach 30 Min.	0,609

Tabelle 13: Komponentenmatrix

Der Tabelle 12 ist zu entnehmen, dass die Spermienkonzentration und die Spermiengesamtzahl am höchsten auf die Gesamtfertilität laden, d.h. den größten Teil der Varianz, also 96% der Gesamtfertilität erklären.

An dieser Stelle muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass der in dieser Arbeit verwendete Fertilitäts-Index, der die Gesamtfertilität aus den drei Parametern Konzentration, Gesamtzahl und Motilität nach 30 Min. abbildet, auf Spermioigramparametern basiert und nicht mit 100%iger Wahrscheinlichkeit die Fertilität des Mannes bzw. den Eintritt einer Schwangerschaft vorhersagen kann. Dennoch gibt es eine Vielzahl von Studien, die zeigen konnten, dass sich im Vergleich zu einem einzigen Spermienparameter (in den meisten Studien hat sich die Spermienkonzentration als bester Prädiktor der Fruchtbarkeit erwiesen) die Fertilisierungskapazität des Mannes bei der gemeinsamen Betrachtung von 2 oder 3 Parametern besser vorhersagen lässt (Ombelet et al. 1997, Guzick et al. 2001, von der Merwe 2005). Zudem hat eine externe Validierung der einzelnen in dieser Studie verwendeten Spermienparameter Konzentration, Gesamtzahl und Motilität mit der Anzahl der leiblichen Kinder gezeigt, dass eine Korrelation zwischen diesen und der Fertilität des Mannes besteht. Aus diesem Grund wird der Begriff des Fertilitäts-Index trotz der genannten Vorhersageproblematik der tatsächlichen Fertilität in dieser Studie nicht aufgegeben.

3.8.3. Statistische Verfahren der Datenauswertung

Folgende statistische Verfahren kamen zum Einsatz:

- (1) Standardverfahren nicht-parametrischer und parametrischer bivariater Analysen;
- (2) Konfirmatorische Faktorenanalyse (Hauptkomponentenanalyse) bei der Definition

und Berechnung des Fertilitäts-Index;

(3) Ereignisdatenanalysen zur Prüfung des Zusammenhangs zwischen Fertilitätsvariablen (einschließlich Fertilitäts-Index) und Mortalitätsrisiko (jeweils gerechnet für die Überlebenszeit ab Geburt und ab Untersuchungszeitpunkt):

- Nichtparametrisch: Sterbetafelmethoden mit Kaplan-Meier Schätzer und Nelson-Aalen Schätzer;
- Semi-parametrisch: Proportional Hazard Rate Modelle nach Cox;
- Parametrisch: Accelerated Failure Time (AFT) Modelle (Exponential, Weibull, Lognormal, Loglogistic, Gamma); Proportional Hazard (PH) Modelle (Exponential, Weibull, Gompertz).

Aus der Vielzahl der geschätzten parametrischen Überlebenszeitmodelle (AFT und PH Modelle) wurde die Weibull-Regression aus zwei Gründen ausgewählt. Zum einen handelt es sich hier um ein in der Medizin weitverbreitetes Verfahren zur Schätzung der Überlebenszeit. Zum anderen wurden in Voranalysen die Modelle einer Bewertung durch die Akaike Information Criterion (AIC) unterzogen. Modelle mit dem kleinsten Wert sollen Modellen mit höheren Werten vorgezogen werden, da sie den besten Datenfit liefern. Bei der Modellierung der **Überlebenszeit ab Geburt** lieferte bei den AFT und PH Verfahren die Weibull-Regression den besten Datenfit. Ausnahme war die Modellierung der Überlebenszeit ab Geburt in der Gesamtpopulation mittels der AFT Verfahren zum Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit. Dort ergab die Gamma-Regression den kleinsten AIC Wert. Da sich die Werte der Gamma-Regression kaum von den Werten der Weibull-Regression unterschieden, werden im Folgenden die Ergebnisse der Weibull Modellierung dargestellt. Bei der Modellierung der **Überlebenszeit ab Untersuchung** lieferte bei den AFT Verfahren die Weibull-Regression und bei den PH Verfahren die Gompertz-Regression die beste Anpassung an die Daten. Die Gompertz-Regression ist das Standardmodell für Überlebenszeitmodelle. Da sich die Gompertz-Regression und die Weibull-Regression in ihren AIC Werten nicht stark voneinander unterschieden und annähernd die gleiche Modellgüte hatten, werden bei der Schätzung der Überlebenszeit ab Untersuchung die Ergebnisse der Weibull-Regression dargestellt.

Bei den Verfahren zur Überlebenszeitanalyse wurden folgende **Kontrollvariablen** in die Modelle einbezogen: Geburtsjahr, Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung, Fekundität

(leibliche Kinder vorhanden: ja/nein).

3.8.4. Verwendete Software

Zum Einsatz kamen: SPSS Version 21, STATA Version 12.1

3.8.5. Irrtumswahrscheinlichkeit

Die statistische Signifikanz wird durch die Irrtumswahrscheinlichkeit p mit * bei $p \leq 0,05$, mit ** bei $p \leq 0,01$ und mit *** bei $p \leq 0,001$ gekennzeichnet.

4. Ergebnisse

In einem ersten Schritt wird die Gesamtpopulation hinsichtlich ihrer wichtigsten Merkmale beschrieben. Es wird ein Überblick über den Vitalstatus ehemaliger Patienten zum 31.12.2010 und alle erhobenen und in dieser Studie verwendeten Untersuchungs- und Ejakulatparameter gegeben (Abschnitt 4.1.1.). In einem zweiten Schritt wird die Befragungspopulation hinsichtlich des Vitalstatus, des Familienstands und der Kinderzahl beschrieben (Abschnitt 4.1.2.). In einem dritten Schritt wird der Datensatz auf vorhandene Selektivitäten geprüft (Abschnitt 4.2.) und anschließend werden die Ergebnisse der Hypothesenprüfung einmal für die Gesamt- und einmal für die Befragungspopulation dargestellt (Abschnitt 4.3.1. bzw. 4.3.2.).

4.1.1. Gesamtpopulation

4.1.1.1. Vitalstatus

Von den insgesamt 2294 Fällen, die jemals die Kinderwunschsprechstunde aufgesucht haben, konnte für 1417 Fälle (61,8%) der Vitalstatus zum 31.12.2010 ermittelt werden. Von den Fällen mit bekanntem Vitalstatus waren 833 Fälle (58,79%) aktiv und 584 Fälle (41,21%) verstorben. Der älteste Fall wurde 1892 und der jüngste Fall 1941 geboren.

Das durchschnittliche Lebensalter der aktiven Fälle beträgt knapp 75 Jahre. Der jüngste Fall ist 69 und der älteste Fall 91 Jahre alt. Die Altersspanne zwischen dem jüngsten und dem ältesten Fall beträgt 22 Jahre. Die durchschnittliche Lebensdauer der verstorbenen Fälle liegt bei knapp 70 Jahren. Der älteste Fall ist im Alter von 94 Jahren, der jüngste Fall im Alter von 38 Jahren verstorben. Einen Überblick über den Vitalstatus zum 31.12.2010 gibt Tabelle 14 wieder.

Geburtsjahr (n=1417)	1892-1941
arithmet. Mittel	1933,00 (SD 7,21)
1. Quartil	1929
2. Quartil	1935
3. Quartil	1939
Vitalstatus	1417
aktiv	584 (25,5%)
verstorben	833 (36,3%)
Lebensalter der Aktiven in Jahren (n=833)	69,00-91,27 (SD 4,65)
arithmet. Mittel	74,90
1. Quartil	71,15
2. Quartil	73,72
3. Quartil	77,68
Sterbejahr (n=582)	1952-2010
arithmet. Mittel	1998,8 (SD 9,61)
1. Quartil	1994
2. Quartil	2001
3. Quartil	2006
Lebensdauer der Verstorbenen in Jahren (n=582)	38,42-93,99 (SD 10,21)
arithmet. Mittel	69,51
1. Quartil	63,20
2. Quartil	70,32
3. Quartil	76,52

Tabelle 14: Informationen zum Vitalstatus 31.12.2010

4.1.1.2. Untersuchungsdaten

Insgesamt haben 2294 Fälle in den Untersuchungsjahren von 1949 bis 1994 ihr Ejakulat im Rahmen der Andrologischen Kinderwunschsprechstunde an der Universitätshautklinik in Marburg untersuchen lassen.

Untersuchungsalter/Untersuchungsjahre

Von den insgesamt 1417 Fällen mit bekanntem Vitalstatus ist für 1414 (99,8%) das genaue Untersuchungsdatum bekannt. Für die 3 Fälle mit unbekanntem Untersuchungsdatum liegen für 2 Angaben zum Untersuchungsjahr vor. Für 1416 Fälle ist somit das Untersuchungsjahr bekannt. Das durchschnittliche Alter der Fälle betrug zum Untersuchungszeitpunkt 34,4 Jahre. Der jüngste Fall war knapp 19 Jahre alt und der älteste Fall war 67 Jahre alt.

Sexuelle Abstinenz

Für 1218 Fälle (85,96%) liegen Angaben zur Dauer der sexuellen Abstinenz vor. Die durchschnittliche Karenzzeit betrug knapp 7 Tage. Die meisten Fälle (389 bzw. 27,5%) haben eine Karenzzeit von 5 Tagen eingehalten. Die von der WHO (2010) empfohlene Karenzzeit von 2 bis 7 Tagen wurde von 879 Fällen (75%) befolgt. 35 Fälle (2,9%) haben eine Karenzzeit von weniger als 2 Tagen, 304 Fälle (25%) von mehr als 7 Tagen eingehalten. Berücksichtigt man, dass 118 Fälle eine Karenzzeit von 8 Tagen aufweisen, so reduziert sich der Anteil jener Fälle mit nach oben abweichender Abstinenzzeit von 304 auf 186 Fälle bzw. von 25 auf 15%. Die längste Karenzzeit beträgt 91,3 Tage (ein Patient), die kürzeste 0 Tage (ein Patient). Die große Spannweite ist auf einige Ausreißer zurückzuführen. 20 Fälle (1,%) haben eine Karenzzeit von mehr als 30 Tagen eingehalten.

Ejakulationszeitpunkt

Für 1278 Fälle (90,2%) sind Angaben zum Zeitpunkt (Uhrzeit) der Ejakulation bekannt. Zwischen 08:00 und 11:59 Uhr haben 1176 Fälle (92%) ihr Ejakulat gewonnen. Die meisten Ejakulate wurden zwischen 09:00 und 09:59 Uhr (445 bzw. 31,4%) bzw. zwischen 10:00 und 10:59 Uhr (450 bzw. 31,8%) gewonnen. Einen Überblick über die Untersuchungsdaten gibt Tabelle 15 wieder.

Untersuchungsjahr (n=1416)	1892-1941
arithmet. Mittel	1967,41 (SD 7,70)
1. Quartil	1962
2. Quartil	1967
3. Quartil	1972
Untersuchungsalter (n=1414)	18,91-67,11
arithmet. Mittel	34,39 (SD 6,99)
1. Quartil	29,59
2. Quartil	32,91
3. Quartil	37,69
Dauer sexuelle Abstinenz in Tagen (n=1218)	0-91,27
arithmet. Mittel	6,72 (SD 6,16)
1. Quartil	5,00
2. Quartil	5,00
3. Quartil	7,25
Uhrzeit der Ejakulation (n=1278)	00:00-22:30
arithmet. Mittel	10:01 (SD 01:21)
1. Quartil	09:25
2. Quartil	10:00
3. Quartil	10:45

Tabelle 15: Untersuchungsdaten

Untersuchungsgrund

Die Gründe für das Aufsuchen der Kinderwunschsprechstunde sind vielfältig. Insgesamt liegen Angaben zu 844 Fällen (knapp 60%) vor. Von den 844 Fällen mit Angaben zum Untersuchungsgrund haben 688 (82%) Fälle die Kinderwunschsprechstunde wegen eines expliziten Kinderwunsches (kinderlose Ehe) aufgesucht. Das durchschnittliche Alter von Fällen mit einem expliziten Kinderwunsch beträgt 32,7 Jahre. Der älteste Fall war 60 Jahre alt und der jüngste Fall 21 Jahre alt. Die Altersspanne zwischen dem jüngsten und dem ältesten Fall zum Untersuchungszeitpunkt beträgt somit 39 Jahre. Bei den übrigen 573 Fällen (40%) ohne Angaben zum Untersuchungsanlass kann davon ausgegangen werden, dass es sich um einen Kinderwunsch handelte, denn bei einem anderen Untersuchungsanlass als dem eines Kinderwunsches wurden stets Angaben auf den Befundblättern gemacht. Die Altersverteilung dieser Fälle gleicht jener mit explizitem Kinderwunsch. Das durchschnittliche Alter liegt hier bei 35 Jahren. Der jüngste Fall war 19 Jahre alt und der älteste 67 Jahre alt. Einen Überblick über den Untersuchungsgrund gibt Tabelle 16 wieder.

Kinderlose Ehe	688 (81,5%)
Nachweis Zueugungsfähigkeit	30 (3,6%)
Libido-, Erektions-bzw. Potenzstörung	53 (6,3%)
Hämospermie	10 (1,2%)
Fertilitätsprüfung nach Vasektomie	13 (1,5%)
Andere	50 (5,9%)

Tabelle 16: Grund der Untersuchung

4.1.1.3. Ejakulatdaten

Die vier wichtigsten Parameter sind das Ejakulatvolumen, die Spermienkonzentration, die Spermiengesamtzahl, die Motilität und die Morphologie.

Ejakulatvolumen

Angaben zum Ejakulatvolumen liegen für 1389 Fälle (98%) vor. Das durchschnittliche Ejakulatvolumen liegt bei 4,5ml. Der höchst gemessene Wert beträgt 15ml und der niedrigste Wert 0ml. Insgesamt gibt es 3 Fälle (0,2%), die ein Ejakulatvolumen von 0 ml haben und bei denen definitionsgemäß eine Aspermie (kein Ejakulat vorhanden) vorliegt. Bei der weiteren Analyse werden diese Fälle der Gruppe der Azoospermen zugeordnet, weil keine Spermien vorhanden sind. Zieht man die Referenzgrenze der WHO (2010) zur Bestimmung „normalen“ Ejakulatvolumens heran, welche mit 1,5ml angegeben wird, so kann festgehalten werden, dass 4,6% der Fälle (n=64) diesen Grenzwert unterschreiten. Ein entsprechender oberer Grenzwert liegt nicht vor. 98 Fälle (7%) weisen ein Ejakulatvolumen von mehr als 7,8ml auf, welches als besonders hoch angesehen werden kann. Bei 6 Fällen (0,4%) ist das Ejakulatvolumen aufgrund eines technischen Fehlers nicht beurteilbar. Bei 22 Fällen (1,6%) fehlen Angaben zum Ejakulatvolumen.

Spermienkonzentration

Für 1398 Fälle (98,7%) liegen Angaben zur Spermienkonzentration vor. Die durchschnittliche Spermienkonzentration beträgt 65,4 Mio./ml. Der höchste Wert liegt bei 550 Mio./ml und der niedrigste Wert bei 0 Mio./ml. Die Spannweite zwischen dem niedrigsten und dem höchsten Wert beträgt somit 550 Mio./ml. Bei insgesamt 201 Fällen (14,2%) beträgt die Spermienkonzentration 0 Mio./ml. Diese Fälle werden als azoosperm bezeichnet. Die untere Referenzgrenze der WHO 2010 liegt bei 15 Mio./ml. 35 Fälle (2,5%) weisen besonders hohe Spermienkonzentrationen (>259 Mio./ml) auf. Bei 2 Fällen (0,1%) konnte die

Spermienkonzentration aufgrund eines technischen Fehlers nicht bestimmt werden und bei 17 (1,2%) liegen keine Angaben vor.

Spermiengesamtzahl

Angaben zur Spermiengesamtzahl sind bei 1382 Fällen (97,5%) möglich. Die Spermienkonzentration ergibt sich aus dem Ejakulatvolumen mal Spermienkonzentration. Die durchschnittliche Spermiengesamtzahl liegt bei 292,8 Mio. Der höchste Wert beträgt 3402 Mio., der niedrigste Wert 0 Mio. 201 Fälle weisen eine Spermiengesamtzahl von 0 Mio. auf. Dabei handelt es sich um (azoosperme) Patienten mit einer Spermienkonzentration von 0 Mio./ml. Die 35 fehlenden Angaben zur Spermiengesamtzahl setzen sich wie folgt zusammen: Bei 6 Fällen sind weder Angaben zur Gesamtzahl noch zum Ejakulatvolumen noch zur Spermienkonzentration vorhanden. Bei 16 Fällen sind zwar Angaben zur Konzentration, nicht jedoch zum Ejakulatvolumen und/oder Gesamtzahl vorhanden. Bei 14 Fällen liegen Angaben zum Ejakulatvolumen, nicht jedoch zur Konzentration und/oder Gesamtzahl vor. Bei 28 Fällen waren tatsächlich keine Angaben vorhanden und bei 7 Fällen war eine Bestimmung aus anderen Gründen nicht möglich.

Motilität

Für 1164 Fällen (82,1%) liegen Angaben zur Gesamtmotilität der Spermien vor. Der durchschnittliche Anteil motiler Spermien liegt bei 61,5%. Der höchste Anteil motiler Spermien wurde mit 97% und der niedrigste mit 0% angegeben. Bei 44 Fällen (3,1%) lagen zwar Angaben zur Motilität vor, aber keine Angaben zum Zeitpunkt der Messung. Für 1120 Fälle (79%) mit Angaben zum Anteil beweglicher Spermien ist somit der Zeitpunkt der Messung der Motilität bekannt. Für 253 Fälle konnte keine Motilitätsbestimmung erfolgen, weil entweder keine Spermien im Ejakulat nachgewiesen werden konnten (Azoospermie) oder die Spermienkonzentration zu gering oder eine Messung aus technischen Gründen nicht möglich war (wie im Falle einer Verflüssigungsstörung, einer abnorm gesteigerten Beweglichkeit der Spermien, wenn das Ejakulat von zu Hause im Kondom mitgebracht wurde, die Spermien verklumpt waren, das Ejakulat verschüttet wurde (unvollständiges Ejakulat)). Entsprechend den Richtlinien der WHO (2010) sollte die Motilitätsbestimmung vorzugsweise 30 Minuten nach der Verflüssigung des Ejakulates erfolgen, spätestens aber innerhalb 1 Stunde nach Ejakulation. Bis einschließlich eine Stunde nach Ejakulation liegen

34,3% der Angaben vor (exakt nach 1 Stunde 74 bzw. 5,2%). Die häufigsten Angaben wurden für 2 Stunden (n=597 bzw. 42,1%) gemacht und bis einschließlich 2 Stunden nach Ejakulation liegen Angaben zu 1034 Fällen (92,4%) vor. Wie bereits im Abschnitt 3.8.1. dargelegt, wurde in dieser Studie eine Extrapolation der Motilität nach 30 Minuten vorgenommen.

Morphologie

Für 1120 Fälle (79%) liegen Angaben zur Morphologie der Spermien vor. Der durchschnittliche Anteil morphologisch normal geformter Spermien liegt bei 84,5%. Der höchste Anteil normal geformter Spermien wurde mit 99% und der niedrigste mit 7% bestimmt. Bei den Angaben zum Anteil normal geformter Spermien fällt auf, dass der Anteil normaler Spermien sehr hoch ist. Zieht man als Vergleichswert die Referenzgrenze der WHO (2010) heran, die den unteren Grenzwert für den Anteil normal geformter Spermien mit 4% bestimmt, so wird deutlich, dass die niedrigsten Angaben mit 7% deutlich darüber liegen. Vergleicht man den höchsten Anteil von 92% mit dem von der WHO (2010) festgelegten Anteil von 48% (97,5 Perzentil) so wird die Abweichung noch deutlicher. In dieser Studienpopulation scheint die Bestimmung des Anteils normal geformter Spermien überschätzt zu sein. Für 206 Fälle konnten keine Angaben zur Morphologie gemacht werden, weil entweder keine Spermien im Ejakulat nachgewiesen werden konnten (Azoospermie) oder aber die Spermienzahl zur morphologischen Bestimmung des Anteils zu gering war. Bei 19 Fällen waren Angaben zur Morphologie auch technischen Gründen nicht möglich (Patienten haben das Ejakulat im Kondom von zu Hause mitgebracht, das Ejakulat wurde nicht vollständig aufgefangen, es lagen eine mangelnde Ejakulatverflüssigung oder verklumpte Spermien vor oder der Ausstrich war zu dünn). Bei den übrigen 72 Fällen fehlen Angaben zum Anteil normaler Spermien. Einen Überblick über die wichtigsten Ejakulatparameter gibt Tabelle 17 wieder.

Ejakulatvolumen in ml (n=1389)	0-15
arithmet. Mittel	4,49 (SD 2,02)
1. Quartil	3,00
2. Quartil	4,50
3. Quartil	5,75
Konzentration in Mio./ml (n=1398)	0-550
arithmet. Mittel	65,42 (SD 72,66)
1. Quartil	9,00
2. Quartil	45,00
3. Quartil	99,00
Gesamtzahl Mio./Ejakulatvolumen (n=1382)	0-3402
arithmet. Mittel	292,82 (SD 360,79)
1. Quartil	30,00
2. Quartil	175,00
3. Quartil	441,00
Motilität in % (n=1034)	0-97
arithmet. Mittel	63,38 (SD 21,41)
1. Quartil	53,00
2. Quartil	69,00
3. Quartil	79,00
Morphologie in % (n=1120)	7-99
arithmet. Mittel	84,47 (SD 13,41)
1. Quartil	84,00
2. Quartil	88,00
3. Quartil	92,00

Tabelle 17: Ejakulatdaten

4.1.1.4. Fertilitätsstatus

In der vorliegenden Untersuchung wird die Spermienkonzentration zur Bestimmung des Fertilitätsstatus herangezogen. Entgegen der trichotomen Einteilung durch die WHO (2010), die zwischen Normozoospermie ($\geq 15 \times 10^6/\text{ml}$), Oligozoospermie ($< 15 \times 10^6 > 0/\text{ml}$) und Azoospermie ($0/\text{ml}$) differenziert, werden in der vorliegenden Studie bei der Bestimmung des Fertilitätsstatus die azoospermen Fälle gemeinsam mit den oligozoospermen Fällen in die Gruppe der subfertilen Männer zusammengefasst. Für eine solche Einteilung spricht, dass es unter den azoospermen Männern auch Patienten geben kann, bei denen eine Diskrimination zwischen Azoospermie und Kryptozoospermie ($< 2 \times 10^6/\text{ml}$) schwer möglich bzw. eher willkürlich ist. Denn bei dem Befund Azoospermie kann es bis zu 50.000 Spermien geben (passim), die unentdeckt bleiben. Laborerfahrungen zeigen zugleich, dass es bei einer niedrigen Spermienzahl möglich ist, dass mehrere Zählkammern keine Spermien enthalten, sodass erst nach mehrfacher mikroskopischer Zählung festgestellt wird, dass keine

Azoospermie vorliegt, sondern einige „verborgene(krypto)“ Spermien vorhanden sind. In einem solchen Fall wird eine Spermienzahl von unter 2 Mio./ml angenommen und der Befund Kryptozoospermie vergeben. In den Spermigrammen wurde bei den meisten Patienten mit einer Kryptozoospermie ($<2 \times 10^6/\text{ml}$) die Spermienkonzentration meist mit 0 Mio./ml angegeben, selbst wenn einige wenige Spermien im Nativpräparat oder in der Zählkammer beobachtet werden konnten. Vereinzelt fanden sich auch Angaben zum Anteil motiler und normaler Spermien. Des Weiteren kann es unter den azoospermen Patienten auch Männer mit obstruktiver Azoospermie, d.h. einem Verschluss der ableitenden Samenwege (Samenleiter und Nebenhoden) mit einer ansonsten normalen Spermatogenesefunktion gegeben haben und Männer, die sich einer Vasektomie unterzogen haben. Allerdings wurde bei diesen Patienten stets ein Vermerk auf den Spermigrammen gemacht und diese Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Aus diesem Grund werden die Analysen mit der dichotomen Unterscheidung fertil ($\geq 15 \times 10^6/\text{ml}$) und subfertil ($< 15 \times 10^6/\text{ml}$) durchgeführt. Beruhend auf diesen Grenzwerten ergibt sich die aus der Tabelle 18 folgende Verteilung.

fertil	977 (68,9%)
subfertil	421 (29,7%)

Tabelle 18: Fertilitätsstatus (fertil subfertil) Klassifikation WHO 2010

4.1.1.5. Zusammenhänge der Spermienparameter mit anderen Faktoren

Im Folgenden sollen die einzelnen in dieser Studie verwendeten Spermienparameter Konzentration, Gesamtzahl, Motilität und Morphologie darauf hin untersucht werden, ob und gegebenenfalls wie stark sie mit dem Geburtsjahr, dem Untersuchungsjahr und dem Alter der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt korrelieren. Diese Informationen sind zum einen von Bedeutung, um mögliche Kohorten-, Perioden- und Alterseffekte bei der Beurteilung der Qualität der einzelnen Spermienparameter zu berücksichtigen. Für diese Effekte ist aber auch nachgewiesen, dass sie einen Einfluss auf die Lebenserwartung haben. Bei der Motilität wurde die gemessene/geschätzte Motilität nach 30 Minuten herangezogen (siehe Abschnitt 3.8.1.). Dies ist der Zeitpunkt, der von der WHO (2010) zur Bestimmung der Motilität empfohlen wird, um einen schädigenden Einfluss von Dehydrierung und Temperaturschwankungen auf die Beweglichkeit der Spermien zu vermeiden. Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse sind in der Tabelle 19 enthalten.

	Geburtsjahr	Untersuchungsjahr	Untersuchungsalter
Konzentration	0,005	0,050**	0,031*
Gesamtzahl	0,016	0,049**	0,010
Motilität nach 30 Min.	0,166**	0,349**	0,197**
Morphologie	0,014	0,006	0,045**
Gesamtfertilität	-0,030	-0,025	-0,027

Tabelle 19: Korrelation einzelner Spermienparameter mit Geburtsjahr, Untersuchungsjahr und Untersuchungsalter

Den Ergebnissen des nichtparametrischen Korrelationskoeffizienten (Kendall-Tau-b) ist zu entnehmen, dass ein signifikanter, aber schwacher Zusammenhang zwischen der Spermienkonzentration und dem Untersuchungsjahr und dem Untersuchungsalter besteht. Die Spermiengesamtzahl weist ebenfalls eine schwache, aber signifikante Korrelation mit dem Untersuchungsjahr auf. Die Morphologie und die Motilität korrelieren mit dem Untersuchungsalter. Für die Gesamtfertilität konnten keine signifikanten Zusammenhänge mit dem Geburtsjahr, dem Untersuchungsjahr und dem Untersuchungsalter nachgewiesen werden.

4.1.2. Befragungspopulation

4.1.2.1. Vitalstatus und Alter

Im Folgenden soll die Befragungspopulation (Befragungsnetto) hinsichtlich der wichtigsten Merkmale (Vitalstatus, Familienstand und Kinderzahl) beschrieben werden, die bei der Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen Fertilität und Mortalität berücksichtigt werden. Zu 631 Fällen liegen auswertbare Angaben vor. Davon waren 430 Fälle am Leben und 201 Fälle bereits verstorben. Für diese Fälle liegen Informationen aus dem Proxy-Interview vor.¹¹ Das durchschnittliche Alter der aktiven Fälle betrug zum Befragungsbeginn knapp 74 Jahre (SD 4,54). Die Hälfte der Fälle war jünger als 73 Jahre. Der älteste Fall war 90 Jahre alt und der jüngste Fall 68 Jahre alt. Bei den verstorbenen Fällen ist der jüngste Patient im Alter von 40 Jahren und der älteste Fall ist im Alter von 93 Jahren verstorben. Das durchschnittliche Sterbealter liegt bei knapp 69,1 Jahren (Median 70, SD 8,95). Bei diesen

¹¹ Insgesamt haben 642 Personen an der Befragung teilgenommen (437 Fälle und 205 Proxy). Nach Sichtung der Befragungsunterlagen mussten 11 Personen (7 Fälle und 4 Proxy) aus der Befragungspopulation ausgeschlossen werden. Dabei handelt es sich um nicht auswertbare Fragebögen.

Fällen wurde das Proxy-Interview 1 bis 37 Jahre nach dem Tod durchgeführt. Für 9 verstorbene Fälle fand das Proxy-Interview noch im gleichen Jahr statt, in dem sie verstorben sind.

4.1.2.2. Reproduktionsbiographie

Leibliche Kinder

Zu 631 Patienten liegen Angaben zur Fekundität vor. 269 Fälle (42,6%) sind dauerhaft kinderlos geblieben, d.h. haben kein leibliches Kind gezeugt. 362 Fälle (57,5%) haben im Laufe ihrer reproduktiven Phase mindestens ein leibliches Kind gezeugt. Zu 631 Patienten liegen Angaben zur Anzahl leiblicher Kinder vor. 125 Fälle (19,8%) haben ein leibliches Kind, 162 (25,7%) 2 leibliche Kinder, 55 (8,7%) 3 leibliche Kinder und 20 (3,2%) haben vier und mehr leibliche Kinder gezeugt (Tab. 20). Die durchschnittliche Kinderzahl liegt bei 1,1 Kindern.

0	269 (42,6%)
1	125 (19,8%)
2	162 (25,7%)
3	55 (8,7%)
≥4	20 (3,2%)

Tabelle 20: Anzahl leiblicher Kinder insgesamt

Zum Untersuchungszeitpunkt war die Mehrheit der Patienten (517 bzw. 81,9%) kinderlos, 110 (17,4%) Patienten waren bereits Vater eines leiblichen Kindes. Bei diesen Männern muss eine sekundäre Infertilität oder eine Infertilität der Ehepartnerin angenommen werden. Für 4 Patienten sind keine Angaben zur Anzahl leiblicher Kinder zum Untersuchungszeitpunkt möglich, da bei diesen Patienten keine Angaben zum Geburtsmonat und -jahr leiblicher Kinder vorliegen (Item-Nonresponse).

Adoptiv-, Stief- und Pflegekinder

Von den 269 Fällen, die keine leiblichen Kinder gezeugt haben, sind 190 (30%) dauerhaft kinderlos geblieben. Bei 79 Fällen liegt eine soziale Vaterschaft vor. Die Mehrheit dieser Männer sind Adoptionsväter (67 Fälle bzw. 84,8%), 11 bzw. 13,4% waren Stiefväter und 7 bzw. 8,9% haben ein oder mehrere Pflegekind(er) aufgenommen. Elf Fälle, die ein leibliches Kind gezeugt hatten, sind bzw. waren auch soziale Väter. 14 Fälle (38,9%) haben ein Kind

adoptiert, 16 (44,4%) waren Stiefväter und 7 (19,4%) Pflegeväter. 12,8% aller ehemaligen Patienten haben mindestens ein Kind adoptiert. Einen Überblick über die Art der Vaterschaft gibt Tabelle 21 wieder.

keine Kinder	190 (30,1%)
biologische Vaterschaft	326 (51,7%)
soziale Vaterschaft	79 (12,5%)
biologische und soziale Vaterschaft	36 (5,7%)

Tabelle 21: Art der Vaterschaft

Fertilitätsstatus und Fekundität

Bei der Betrachtung der Fekundität nach dem Fertilitätsstatus ergibt sich folgendes Bild: Von den 269 Fällen, die kinderlos geblieben sind, d.h. kein leibliches Kind gezeugt haben, sind 136 (50,6%) fertil und 133 (49,4%) subfertil. Bei den fertilen kinderlosen Männern muss angenommen werden, dass die Ursache für Kinderlosigkeit bei der Ehefrau liegt. Von den 362 Fällen, die ein leibliches Kind gezeugt haben, waren 260 fertil (71,8%) und 102 (28,2%) subfertil. Eine Übersicht der Fekundität in Abhängigkeit vom Fertilitätsstatus gibt Tabelle 22 wieder.

Kinderlose Männer	269 (100%)
fertil	136 (50,6%)
subfertil	133 (49,4%)
Väter	362 (100%)
fertil	260 (71,8%)
subfertil	102 (28,2%)

Tabelle 22: Leibliche Kinder in Abhängigkeit vom Fertilitätsstatus

Von den 631 Patienten mit Angaben zur Vaterschaft, sind 100 Patienten (35,2%) azoosperm. Betrachtet man die Gruppe der azoospermen Männer genauer, so fällt auf, dass 29,7% kinderlos geblieben sind und 5,5% mindestens ein leibliches Kind gezeugt haben sollen. Eine genaue Betrachtung hat gezeigt, dass bei 2 Patienten eine erworbene Azoospermie in Folge einer Krebsbehandlung (Bestrahlung) bzw. in Folge eines Unfalls vorliegt, d.h., diese Männer bereits vor der Untersuchung ein leibliches Kind gezeugt haben. Bei den übrigen 18 Patienten kann angenommen werden, dass es sich entweder um eine „Non paternity“ („Kuckuckskinder“) oder um Patienten mit einer Vasektomie oder abstruktiven Azoospermie handelt. Da bei diesen Patienten eine Vaterschaft nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, werden sie bei den folgenden Analysen zum Zusammenhang zwischen

Fertilität und Mortalität nicht ausgeschlossen.

Zwischen dem Fertilitätsstatus (fertil/subfertil) und der Fekundität (leibliche Kinder vorhanden: ja/nein) besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang, d.h. fertile Fälle unterscheiden sich von den subfertilen Fällen hinsichtlich ihrer Fekundität (Pearson Chi-Square=29,859, $p=0,000$; Phi=0,218, $p=0,000$; Cramer's $V=0,218$, $p=0,000$; Kontingenzkoeffizient=0,213, $p=0,000$). Zwischen dem Fertilitätsstatus und der Zahl der leiblichen Kinder konnte ebenfalls eine positive Beziehung ermittelt werden (Kendall-Tau-b=0,194, $p=0,01$).

4.1.2.3. Partnerschaftsbiographie

Familienstand

Zu 630 Fällen liegen Angaben zum Familienstand vor. Zum Befragungszeitpunkt waren 565 Fälle verheiratet (89,5%), 14 (2,2%) geschieden, 48 (7,6%) verwitwet und 3 (0,5%) ledig. Für einen Befragten liegen keine Angaben zum Familienstand vor (Tab. 23).

verheiratet	565 (89,5%)
geschieden	14 (2,2%)
verwitwet	48 (7,6%)
ledig	3 (0,5%)

Tabelle 23: Familienstand zum Befragungszeitpunkt

Von den jemals verheirateten Fällen ($n=627$) liegen für 626 Fälle Angaben zur Häufigkeit der Ehen vor. 569 bzw. 90,2% waren einmal verheiratet, 52 bzw. 8,2% waren zweimal und 5 bzw. 0,8% waren dreimal verheiratet (Tab. 24).

1. Ehe	569 (90,2%)
2. Ehe	52 (8,2%)
3. Ehe	5 (0,8%)

Tabelle 24: Anzahl der Ehen zum Befragungszeitpunkt

Bei Fällen, die mehr als einmal verheiratet gewesen sind ($n=57$), liegt bei 52 Fällen (8,2%) eine Scheidung vor (46 bzw. 7,3% der Fälle waren einmal geschieden, 6 bzw. 1% der Fälle waren zweimal geschieden). Bei 10 Fällen sind keine Angaben zur Anzahl geschiedener Ehen möglich (bei einem Fall liegt Item-Nonresponse vor und für 9 Fälle war eine solche Abfrage im telefonischen Kurzinterview nicht vorgesehen).

Für 629 Fälle ist der Familienstand zum Untersuchungszeitpunkt bekannt. 606 Fälle (96%) waren verheiratet und 23 Fälle (3,6%) waren nicht verheiratet. Für 2 Fälle bzw. 4% sind keine Angaben zum Familienstand zum Untersuchungszeitpunkt möglich.

Von den 606 Fällen, die zum Untersuchungszeitpunkt verheiratet waren, befanden sich 581 in ihrer ersten Ehe, 21 Fälle in ihrer zweiten Ehe und 2 Fälle in ihrer dritten Ehe. Bei 2 Fällen liegen keine Angaben zur Anzahl der Ehen vor.

Von den 606 Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt verheiratet waren, sind 550 mit der gleichen Ehepartnerin dauerhaft zusammen geblieben. Von den 23 Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt nicht verheiratet gewesen sind, blieben 3 Fälle ledig. 18 Fälle haben nach der Untersuchung geheiratet und sind mit der gleichen Ehepartnerin bis zum Befragungszeitpunkt zusammen geblieben, 2 Fälle befanden sich zum Befragungszeitpunkt in ihrer zweiten Ehe.

In Bezug auf den Familienstand liegt somit eine relativ homogene Gruppe von Patienten vor. 90,3% der Patienten sind zeitlebens mit der gleichen Ehepartnerin verheiratet gewesen, mit der sie bereits zum Untersuchungszeitpunkt verheiratet waren bzw. nach der Untersuchung geheiratet haben. Zwölf Patienten sind eine zweite Ehe eingegangen, nach dem die erste Ehefrau verstorben ist.

Fertilitätsstatus und Familienstand

Bei der Betrachtung des aktuellen Familienstands nach dem Fertilitätsstatus (fertil und subfertil) ergibt sich ein folgendes Bild: Von den verheirateten Fällen sind 211 (37,3%) subfertil und 354 (62,7%) fertil. Bei den geschiedenen Fällen sind 5 (35,7%) subfertil und 9 (64,3%) fertil. Bei den verwitweten Fällen sind 19 (39,6%) subfertil und 29 (60,4%) fertil. Bei den 3 ledigen Fällen handelt es sich ausschließlich um fertile Fälle (Tab. 25).

verheiratet	565 (100%)
fertil	354 (62,7%)
subfertil	211 (37,3%)
geschieden	14 (100%)
fertil	9 (64,3%)
subfertil	5 (35,7%)
verwitwet	48 (100%)
fertil	29 (60,4%)
subfertil	19 (39,6%)
ledig	3 (100%)
fertil	3 (0,5%)
subfertil	0 (0%)

Tabelle 25: Familienstand in Abhängigkeit vom Fertilitätsstatus

Zwischen dem Fertilitätsstatus und dem Familienstand besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang, d.h. subfertile Fälle unterscheiden sich nicht von den fertilen Fällen hinsichtlich ihres Familienstands (Pearson Chi-Square=1,907, $p=0,592$; Phi=0,055, $p=0,592$; Cramer's $V=0,055$, $p=0,592$; Contingency Coefficient=0,055, $p=0,592$). Es gibt zwischen fertilen und subfertilen Fällen auch keine Unterschiede hinsichtlich der Scheidungshäufigkeit, d.h. subfertile Fälle waren nicht häufiger von einer Scheidung betroffen als fertile Fälle (Pearson Chi-Square=0,517, $p=0,472$; Phi=-0,029, $p=0,472$; Cramer's $V=0,029$, $p=0,472$; Contingency Coefficient=0,029, $p=0,472$). Diese Ergebnisse liefern keinen Hinweis darauf, dass subfertile Fälle häufiger von einer Scheidung betroffen gewesen sind als fertile Fälle. Mögliche Selektionseffekte hinsichtlich des Eintritts in die Ehe bzw. des Austritts aus der Ehe in Folge möglicher Fertilitätsstörungen und gesundheitlicher Beeinträchtigungen sind somit nicht zu erwarten.

4.1.2.4. Fekunditätsstatus

In der vorliegenden Befragungspopulation sind 269 bzw. knapp 43% der ehemaligen Patienten kinderlos geblieben, d.h. haben im Laufe ihres Lebens kein leibliches Kind gezeugt. Von den Männern, die im Laufe ihrer reproduktiven Phase ein leibliches Kind gezeugt haben, hat die Mehrzahl (79%) ein Kind oder zwei Kinder gezeugt, 21% haben drei und mehr Kinder gezeugt. Väter mit zwei leiblichen Kindern bilden die am stärksten besetzte Gruppe (44,75%) und mit einem Kind die zweitgrößte Gruppe (34,5%). Die durchschnittliche Kinderzahl beträgt 1,1 Kinder. Bei den ehemaligen Patienten der Kinderwunschsprechstunde handelt es sich um eine „kinderarme“ Population. Da knapp 43% der ehemaligen Patienten kinderlose

Männer und 45% leibliche Väter von einem oder zwei Kindern sind, wurde auf Grund dieser Verteilung beschlossen die Variable Fekundität als dichotome Größe (leibliche Kinder: nein/ja) in die Analyse des Zusammenhangs zwischen biologischer Fruchtbarkeit und Mortalität aufzunehmen.

Bei der Analyse eines möglichen Zusammenhangs zwischen biologischer Fruchtbarkeit (Fertilität) und Fekundität werden nur leibliche Väter berücksichtigt. Nun ist es aber denkbar, dass sich „soziale Väter“ (Adoptionsväter, Stiefväter und Männer, die ein Pflegekind aufgenommen haben) im Vergleich zu kinderlosen Männern in ihrem Mortalitätsrisiko ebenfalls unterscheiden. Der Einschluss der leiblichen Väter in die Analyse eines möglichen Zusammenhangs zwischen biologischer Fruchtbarkeit und Mortalität erlaubt es, dass Effekte zwischen Fruchtbarkeitsstatus und leiblicher Vaterschaft auf die Mortalität besser herausgearbeitet werden können.

4.2. Prüfung auf Selektivität

Vitalstatus

Da in die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Fertilität und Mortalität nur Patienten mit zum 31.12.2010 bekanntem Vitalstatus Eingang finden, wird im Folgenden überprüft, ob sich Fälle mit bekanntem Vitalstatus von jenen mit unbekanntem Vitalstatus hinsichtlich ihres Fertilitätsstatus unterscheiden. Denkbar wäre, dass es sich bei den Fällen mit unbekanntem Vitalstatus eher um subfertile Fälle handelt. Es konnten keine Unterschiede im Vitalstatus zwischen fertilen und subfertilen Fällen (Pearson Chi-Square=3,569, $p=0,059$) ermittelt werden (Tab. 26).

Vitalstatus	Fertilitätsstatus		
	fertil	subfertil	Gesamt
bekannt	977	421	1398
unbekannt	573	294	867
Gesamt	1550	715	2265

Tabelle 26: Selektivität nach Vitalstatus (fertil subfertil)

Wohnort

In gleicher Weise stellt sich die Frage, ob Patienten, die in der Stadt Marburg und im Landkreis Marburg Biedenkopf wohnhaft sind, sich von Patienten in ihrer Fertilität unterscheiden, die außerhalb des Landkreises Marburg Biedenkopf kommen. Denkbar wäre

auch hier, dass sich unter letzteren häufiger Fälle befinden, die schwerer wiegende Fertilitätsstörungen aufweisen als Patienten, die aus der Stadt Marburg kommen. Es konnten ebenfalls keine Unterschiede im Fertilitätsstatus zwischen in der Stadt Marburg und im Landkreis Marburg Biedenkopf und außerhalb des Landkreises Marburg Biedenkopf wohnhaften Fällen ermittelt werden (Pearson Chi-Square=0,070, $p=0,792$) (Tab. 27). Folglich ist der Einwand einer räumlichen Selektivität nicht stichhaltig.

Wohnort	Fertilitätsstatus		
	fertil	subfertil	Gesamt
Marburg/LK Marburg Biedenkopf	542	230	772
Außerhalb Marburgs	494	216	710
Gesamt	446	1036	1482

Tabelle 27: Selektivität nach Wohnort (fertil subfertil)

4.3. Ergebnisse der Hypothesenprüfung

4.3.1. Gesamtpopulation

4.3.1.1. Vitalstatus

Eine Betrachtung des Vitalstatus zum 31.12.2010 nach dem Fertilitätsstatus zeigt, dass 39% der fertilen Fälle und 45% der subfertilen Fälle verstorben sind (Tab. 28).

Vitalstatus	Fertilitätsstatus		
	fertil	subfertil	Gesamt
aktiv	595 (60,9%)	231 (54,9%)	826 (59,1%)
verstorben	382 (39,1%)	190 (45,1%)	572 (40,9%)
Gesamt	977 (100%)	421 (100%)	1398 (100%)

Tabelle 28: Vitalstatus zum 31.12.2010 nach dem Fertilitätsstatus (fertil subfertil)

Mittlere Überlebenszeit

Ein Vergleich der mittleren Überlebenszeit nach dem Fertilitätsstatus zeigt, dass die subfertilen Fälle durchschnittlich eine um 2,35 Jahre geringere Überlebenszeit haben als fertile Fälle. Die jeweiligen 95% Konfidenzintervalle überschneiden sich jedoch, so dass nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, dass subfertile Fälle eine geringere Überlebenszeit haben als fertile Fälle (Tab. 29).

Fertilitätsstatus	n	Mean	SE	95% CI	
fertil	976	81,3744	0,6266824	80,0602	82,7077
subfertil	420	79,02259	0,7717584	77,4209	80,9227
Gesamt	1396	80,56674	0,5199287	79,7947	81,8125

Tabelle 29: Mittlere Überlebenszeit ab Geburt für fertile und subfertile Männer

Restricted Mean

Ein Vergleich der mittleren Überlebenszeiten mit dem restricted mean zeigt, dass die mittlere Überlebenszeit der fertilen und subfertilen Fälle unterschätzt wird, da in die Berechnung neben den verstorbenen Fällen auch zensierte Fälle Eingang finden. Der restricted mean beträgt bei den fertilen Fällen 79,2 Jahre und bei den subfertilen Fällen 77,3 Jahre.

Mediane Überlebenszeit

Der geschätzte Median, Zeitpunkt bis zu dem genau 50% der Fälle überlebt haben, beträgt in der Gruppe der subfertilen Fälle 79 Jahre und in der Gruppe der fertilen Fälle 81 Jahre. Die Konfidenzintervalle überschneiden sich auch hier, so dass nicht mit Sicherheit angenommen werden kann, dass subfertile Fälle eine geringere Überlebenszeit haben als fertile Fälle (Tab. 30).

Fertilitätsstatus	n	Median	SE	95% CI	
fertil	976	81,3744	0,6266824	80,0602	82,7077
subfertil	420	79,02259	0,7717584	77,4209	80,9227
Gesamt	1396	80,56674	0,5199287	79,7947	81,8125

Tabelle 30: Mediane Überlebenszeit ab Geburt für fertile und subfertile Männer

4.3.1.2. Spermabefund als Prädiktor der Mortalität

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Fertilität und Mortalität werden nichtparametrische, semi-parametrische und parametrische Verfahren der Überlebenszeitanalyse verwendet.

Zu den nichtparametrischen Verfahren zählen die Methode nach Kaplan und Meier und nach Nelson und Aalen. Bei der Kaplan und Meier Methode handelt es sich um die Darstellung der Überlebensfunktionen, bei der Nelson und Aalen Methode der Hazardfunktionen. Zu den semi-parametrischen Verfahren zählt das Proportional Hazard Modell nach Cox. Bei den parametrischen Verfahren handelt es sich um Accelerated Failure Time Modelle (AFT

Modelle) und Proportional Hazard Modelle (PH Modelle). Bei den AFT und PH Modellen werden jeweils die Ergebnisse der Weibull-Regression dargestellt. Die inhaltliche und methodische Begründung der Wahl der geschätzten parametrischen Überlebenszeitmodelle findet sich im Abschnitt 3.8.3.

Die Untersuchung der Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Fertilität erfolgt ab Geburt und ab dem Untersuchungszeitpunkt. Die Variable Fertilität findet Eingang in die Analyse als Fertilitätsstatus (fertil/subfertil) und als stetig gemessene Spermienkonzentration und Gesamtfertilität. Ronny Westerman hat mir eine technische Hilfestellung bei der Programmierung der Syntax in STATA gegeben, die eine Grundlage für die Berechnung von unterschiedlichen Modellen aus der Gruppe semi-parametrischer und parametrischer Verfahren war.

Insgesamt sind in der Gesamtpopulation für 1398 Fälle der Vitalstatus und der Fertilitätsstatus (und damit die Spermienkonzentration) bekannt. Bei der Analyse der Überlebenszeit ab Geburt werden 1396 Fälle berücksichtigt, da für 2 Fälle das Sterbedatum nicht bekannt ist und die Überlebensdauer ab Geburt nicht berechnet werden kann. Bei der Analyse der Überlebenszeit ab Untersuchung werden 1394 Fälle berücksichtigt, da für 4 Fälle das Untersuchungsdatum nicht bekannt ist und die Überlebensdauer ab Untersuchung nicht geschätzt werden kann. Somit finden 1396 bzw. 1394 Fälle Eingang in die Analyse.

4.3.1.2.1. Nichtparametrische Verfahren

4.3.1.2.1.1. Überlebenszeit ab Geburt

Der Kaplan-Meier Schätzer

Ein Vergleich der Überlebenskurven nach dem Fertilitätsstatus mittels der Kaplan-Meier Methode zeigt, dass sich die Überlebensfunktionen von fertilen und subfertilen Fällen bis zu einem Alter von 60 Jahren nicht unterscheiden. Danach entwickeln sich die Kurven leicht auseinander. In einem Alter von ca. 90 Jahren berühren sie sich und gehen anschließend wieder auseinander (Abb. 3).

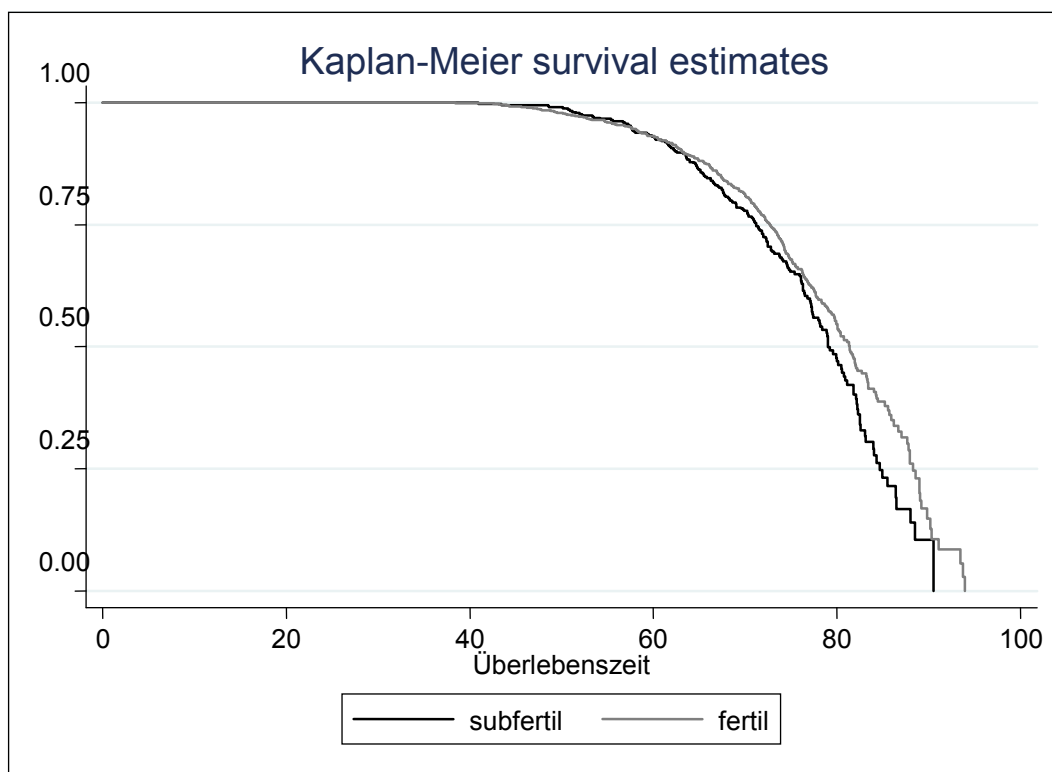


Abb. 3: Kaplan-Meier-Überlebensfunktionen ab Geburt für fertile und subfertile Fälle (Gesamtpopulation)

Der Nelson-Aalen Schätzer

Ein entsprechender Vergleich der Überlebensverläufe mittels des Nelson-Aalen Schätzers von fertilen und subfertilen Fällen zeigt die gleichen Ergebnisse. Graphisch unterscheiden sich die Hazardfunktionen nur geringfügig voneinander und berühren sich an einigen Stellen (Abb. 4).

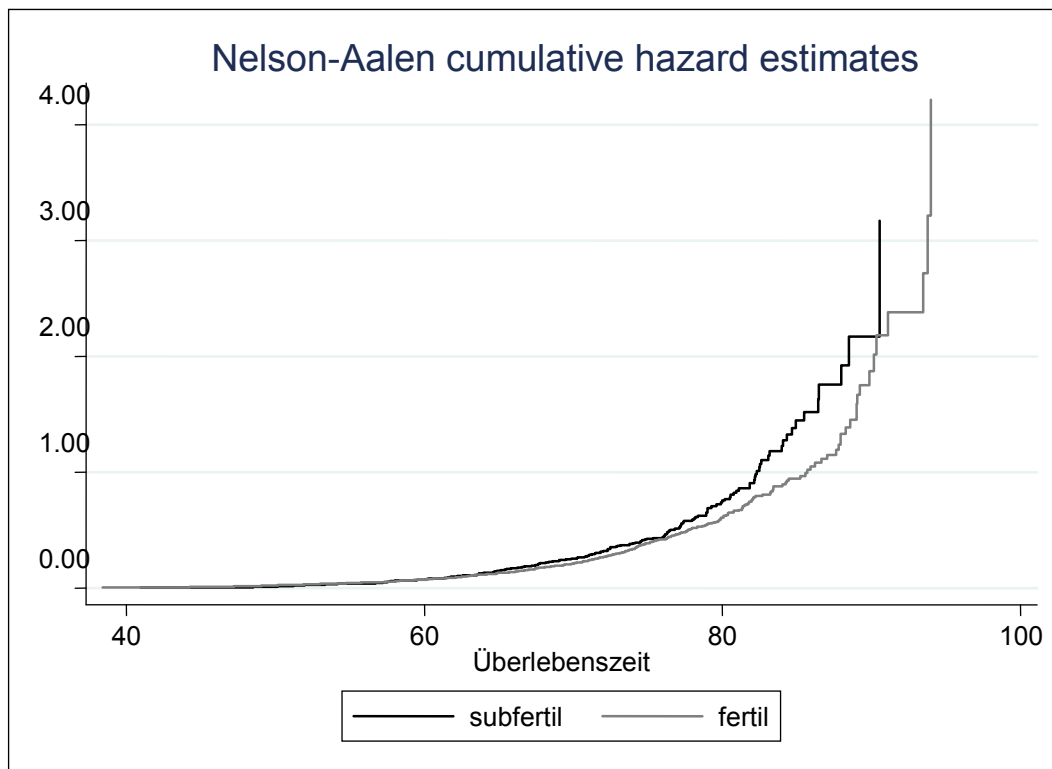


Abb. 4: Kumulierte Hazards nach Nelson-Aalen ab Geburt für fertile und subfertile Fälle (Gesamtpopulation)

Eine Überprüfung der Überlebensverläufe mittels der χ^2 -basierten Teststatistiken von Log-Rank, Wilcoxon, Tarnone-Ware und Peto-Peto-Prentice konnte für den Log-Rank Test und den Peto-Peto-Prentice Test einen kleinen, aber statistisch signifikanten Unterschied in den Überlebensfunktionen zwischen fertilen und subfertilen Fällen ermitteln (Tab. 31).

Gesamtvergleich	Log-Rank	Wilcoxon	Tarone-Ware	Peto-Peto-Prentice
	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)
fertil subfertil	5.58* (0.0182)	2.47 (0.1158)	3.37 (0.0662)	3.85* (0.0497)

Fertile: n = 420, Subfertile: n = 976; Unzensierte: n = 826, Zensierte = 570

Tabelle 31: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Geburt für fertile und subfertile Fälle (Gesamtpopulation)

Geburtskohorte

Im Folgenden soll überprüft werden, ob Unterschiede in den Überlebensfunktionen zwischen fertilen und subfertilen Fällen auf Unterschiede im Geburtsjahr bzw. in der Geburtskohorte zurückgeführt werden können. Um darauf zu kontrollieren, wird eine stratifizierte Analyse für die drei Geburtskohorten <24.08.1931, <15.02.1938 und

>15.02.1938 vorgenommen. Die Ergebnisse des Log-Rank Tests und des Tarone-Ware Tests zeigen, dass unter Berücksichtigung der Geburtskohorte nach wie vor statistisch signifikante Unterschiede zwischen fertilen und subfertilen Fällen in der Überlebenszeit bestehen (Tab. 32).

Gesamtvergleich	Log-Rank	Wilcoxon	Tarone-Ware	Peto-Peto-Prentice
	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)
fertil subfertil	5.46* (0.0195)	3.29 (0.0699)	4.16* (0.0415)	3.75 (0.0527)

Fertile: n = 420, Subfertile: n = 976; Unzensierte: n = 826, Zensierte n = 570

Tabelle 32: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Geburt für fertile und subfertile Fälle. Stratifiziert nach Geburtskohorte (Gesamtpopulation)

4.3.1.2.1.2. Überlebenszeit ab Untersuchung

Der Kaplan-Meier Schätzer

Eine Betrachtung der Überlebensdauer ab Untersuchungsdatum zeigt, dass sich die Überlebensfunktionen der fertilen und subfertilen Fälle kaum voneinander unterscheiden, nahezu parallel verlaufen und sich mehrfach berühren. Ca. 50 Jahre nach dem Untersuchungszeitpunkt gehen die Überlebenskurven erstmals stärker auseinander, überschneiden sich aber bereits ca. 58 Jahre nach der Untersuchung (Abb. 5).

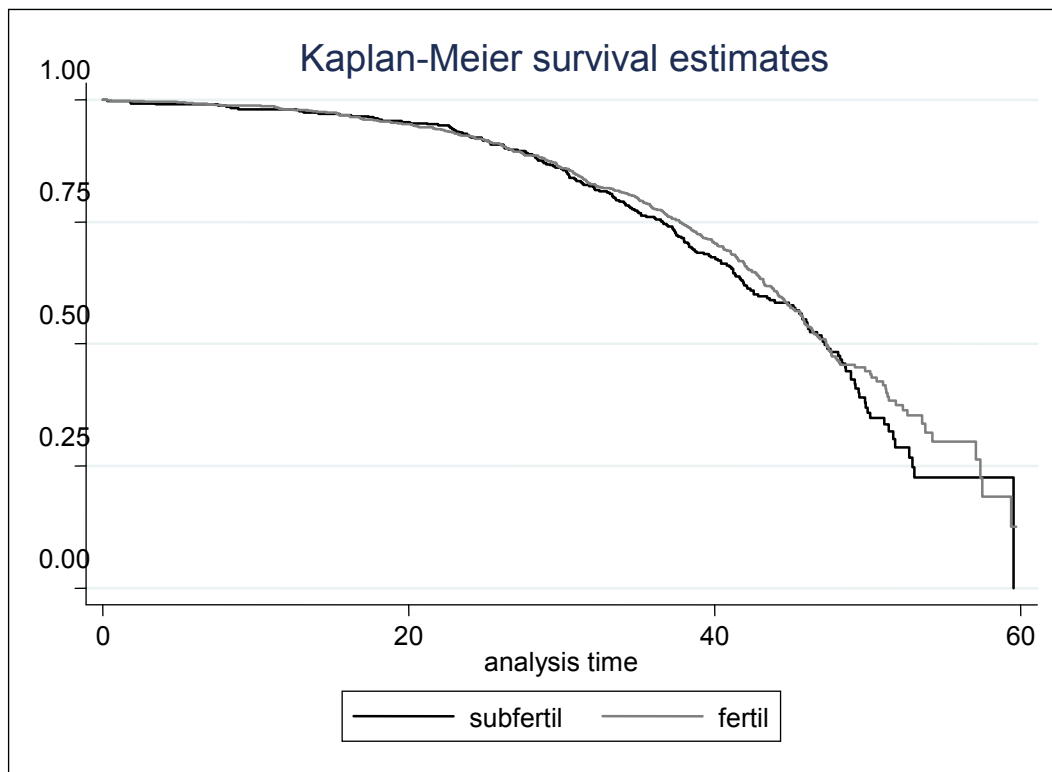


Abb. 5: Kaplan-Meier-Überlebensfunktionen ab Untersuchung für fertile und subfertile Fälle (Gesamtpopulation)

Der Nelson-Aalen Schätzer

Einen ähnlichen Verlauf zeigen auch die Hazardfunktionen der fertilen und subfertilen Fälle. Auch hier gibt es mehrfache Berührungen und Überschneidungen der Hazardverläufe (Abb. 6).

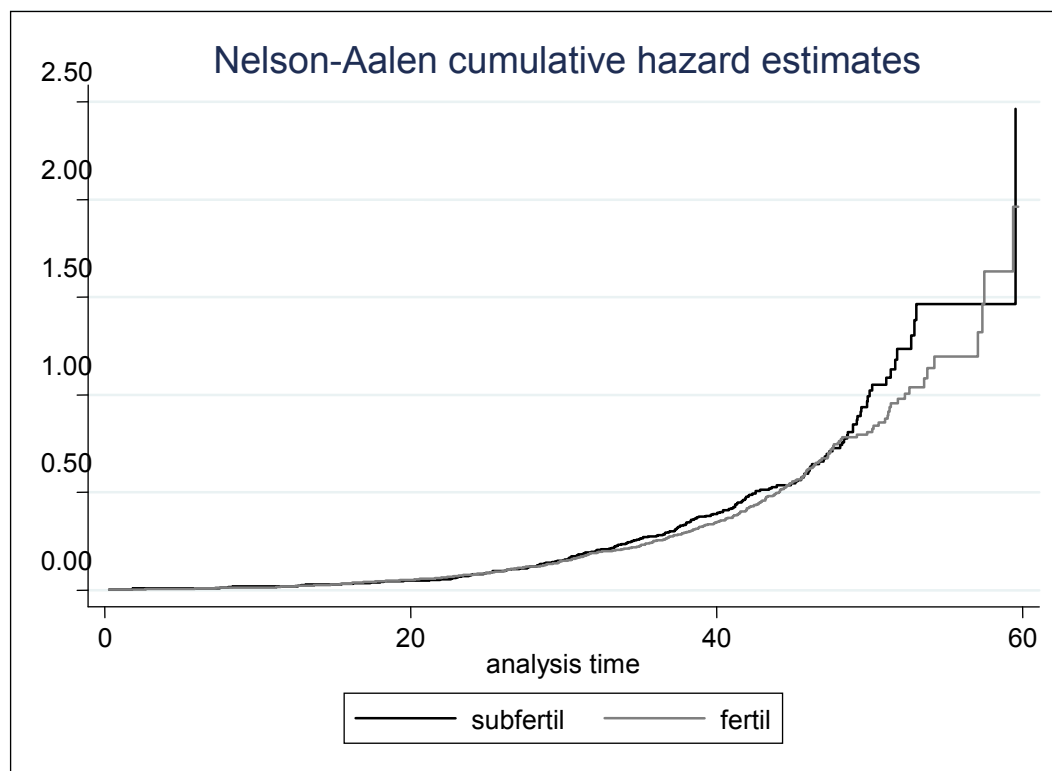


Abb. 6: Kumulierte Hazards nach Nelson-Aalen ab Untersuchung für fertile und subfertile Fälle (Gesamtpopulation)

Die optisch gewonnenen Eindrücke werden durch die Teststatistiken bestätigt. Fertile und subfertile Fälle unterscheiden sich nicht voneinander bezüglich ihrer Überlebenszeit (Tab. 33).

Gesamtvergleich	Log-Rank	Wilcoxon	Tarone-Ware	Peto-Peto-Prentice
	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)
fertil subfertil	1.41 (0.2354)	0.83 (0.3637)	0.98 (0.3222)	1.03 (0.3101)

Fertile: n = 975, Subfertile: n = 419; Unzensierte: n = 825, Zensierte: n = 569

Tabelle 33: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Untersuchung für fertile und subfertile Fälle (Gesamtpopulation)

Untersuchungskohorte

Im Folgenden soll überprüft werden, ob Unterschiede in den Überlebensfunktionen ab Untersuchungsdatum zwischen fertilen und subfertilen Fällen unter Berücksichtigung des Untersuchungsalters bzw. der Untersuchungskohorte bestehen. Um darauf zu kontrollieren, wird eine stratifizierte Analyse für die drei Untersuchungskohorten <30,75, <35,91 und >35,91 vorgenommen. Die Ergebnisse des Log-Rank Tests und des Peto-Peto Tests zeigen,

dass unter Berücksichtigung der Untersuchungskohorte im Gesamtvergleich statistisch signifikante Unterschiede zwischen fertilen und subfertilen Fällen in der Überlebenszeit ermittelt werden können (Tab. 34).

Gesamtvergleich	Log-Rank	Wilcoxon	Tarone-Ware	Peto-Peto-Prentice
	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)
fertil subfertil	4.59* (0.0322)	2.39 (0.1224)	3.08 (0.0792)	3.95* (0.0468)

Fertile: n = 975, Subfertile: n = 419; Unzensierte: n = 825, Zensierte: n = 569

Tabelle 34: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Untersuchung für fertile und subfertile Fälle. Stratifiziert nach Untersuchungskohorte (Gesamtpopulation)

4.3.1.2.2. Semi-parametrische Verfahren

Cox-Regression

Die Modellierung möglicher Zusammenhänge zwischen Fertilität und Überlebenszeit mittels Cox-Regression erlaubt es weitere Kovariaten zu berücksichtigen, die den Zusammenhang zwischen Fertilität und Mortalität beeinflussen können. Bei der folgenden Betrachtung soll deshalb das Geburtsjahr als Kovariate in die Modellierung des Zusammenhangs zwischen Fertilität und Überlebenszeit ab Geburt und das Untersuchungsalter als Kovariate in die Modellierung des Zusammenhangs zwischen Fertilität und Überlebenszeit ab Untersuchung aufgenommen werden. Des Weiteren ist es möglich, Kovariaten unterschiedlicher Messniveaus in die Analyse aufzunehmen. Es werden deshalb zusätzlich zu der kategorialen Variablen Fertilitätsstatus (fertil/subfertil) die stetigen Variablen Gesamtfertilität und Spermienkonzentration in ihrem Einfluss auf die Überlebenszeit hin untersucht. Die Referenzgruppe bilden die fertilen Fälle.

4.3.1.2.2.1. Überlebenszeit ab Geburt

Den Ergebnissen der Cox-Regression ist zu entnehmen, dass sich unter Kontrolle auf das Geburtsjahr subfertile Fälle signifikant in ihrer Hazardneigung von fertilen Fällen unterscheiden. Das Sterblichkeitsrisiko subfertiler Fälle ist um 23% höher als von fertilen Fällen (Tab. 35).

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	1,232297*	0,110053	2,34	0,019	1,03442	1,468026
Geburtsjahr	0,9952412	0,0063068	-0,75	0,452	0,9829565	1,007679

n = 1396, Log likelihood = -3636,0434, LR = 5,98, Prob > chi2 = 0,0502, df = 2

Tabelle 35: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Ref. = Fertile (Gesamtpopulation)

Fälle mit besseren Werten der Gesamtfertilität und der Spermienkonzentration haben im Vergleich zu Fällen mit schlechteren Werten kein signifikant geringeres Sterberisiko (siehe Tabellen 65 und 66 im Anhang). In keinem der betrachteten Cox-Modelle konnte ein signifikanter Einfluss des Geburtsjahres auf die Sterblichkeit ermittelt werden.

4.3.1.2.2. Überlebenszeit ab Untersuchung

Den Ergebnissen der Cox-Regression ist zu entnehmen, dass sich unter Kontrolle auf das Untersuchungsalter subfertile Fälle von fertilen Fällen signifikant in ihrer Hazardneigung unterscheiden, d.h. ein um 23% höheres Sterblichkeitsrisiko aufweisen (Tab. 36).

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	1,23115*	0,1102797	2,32	0,020	1,032916	1,467428
Untersuchungsalter	1,000308**	0,0000168	18,34	0,000	1,000275	1,000341

n = 1394, Log likelihood = -3569,426, LR = 281,34, Prob > chi2 = 0,0000, df = 2

Tabelle 36: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Ref. = Fertile (Gesamtpopulation)

Signifikante Unterschiede in den Hazards lassen sich nicht in Abhängigkeit von der Gesamtfertilität und der Spermienkonzentration nachweisen. Fälle mit einer guten Gesamtfertilität und einer höheren Spermienkonzentration haben kein geringeres Sterblichkeitsrisiko als Fälle mit schlechteren Werten (siehe Tabellen 67 und 68 im Anhang). Das Untersuchungsalter erweist sich in allen Cox-Modellen als Prädiktor höherer Sterblichkeit.

4.3.1.2.3. Parametrische Verfahren

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Accelerated Failure Time (AFT) und der Parametric Proportional Hazard (PH) Modelle getrennt für die Überlebenszeit ab Geburt und ab Untersuchung dargestellt. Bei den AFT und PH Modellen handelt es sich jeweils um die Ergebnisse der Weibull Modellierung (siehe Abschnitt 3.8.3.). Bei der Schätzung der Überlebenszeit ab Geburt werden das Geburtsjahr und ab Untersuchung das Untersuchungsalter als Kovariaten berücksichtigt.

4.3.1.2.3.1. Überlebenszeit ab Geburt

AFT Modelle

Bei der Betrachtung der Überlebensdauer ab Geburt konnte ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen fertilen und subfertilen Fällen ermittelt werden. Die Überlebenszeit der subfertilen Fälle beträgt 0,97 der Überlebenszeit der fertilen Fälle (Tab. 37).

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertill	0,9754199*	0,0109929	-2,21	0,027	0,9541105	0,99720526
Geburtsjahr	1,001193	0,0007431	1,61	0,108	0,9997372	1,00265
Konstante	8,50602	12,16942	1,50	0,135	0,515142	140,4513

n = 1396, Log likelihood = -304,39898, LR = 7,51, Prob > chi2 = 0,0234, df = 2

Tabelle 37: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Ref. = Fertile (Gesamtpopulation)

Es konnten keine Unterschiede in der Überlebenszeit für die Gesamtfertilität und die Spermienkonzentration nachgewiesen werden (siehe Tabellen 69 und 70 im Anhang).

PH Modelle

Es konnten signifikante Unterschiede in der Überlebenszeit ab Geburt in Abhängigkeit vom Fertilitätsstatus ermittelt werden. Das Sterberisiko subfertiler Fälle ist um knapp 22% höher als von fertilen Fällen (Tab. 38).

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	1,217416*	0,1083701	2,21	0,027	1,022511	1,449472
Geburtsjahr	0,990623	0,0056645	-1,65	0,099	0,9795827	1,001788
Konstante	4,47E-08	5,19E-07	-1,46	0,145	5,91E-18	338,514

n = 1396, Log likelihood = -304,39898, LR = 7,51, Prob > chi2 = 0,0234, df = 2

Tabelle 38: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Ref. = Fertile (Gesamtpopulation)

In Abhängigkeit von der Gesamtfertilität und der Spermienkonzentration konnten keine Unterschiede in der Überlebenszeit ermittelt werden (siehe Tabellen 71 und 72 im Anhang). In keinem der AFT und PH Modelle konnte das Geburtsjahr als Prädiktor höherer Sterblichkeit ermittelt werden.

4.3.1.2.3.2. Überlebenszeit ab Untersuchung

AFT Modelle

Für die Überlebenszeit ab Untersuchung konnte eine kürzere Überlebensdauer subfertiler Fälle ermittelt werden. Die Überlebensdauer der subfertilen Fälle beträgt 0,94 der Überlebensdauer der fertilen Fälle (Tab. 39).

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	0,9388122*	0,0242078	-2,45	0,014	0,8925448	0,987478
Untersuchungsalter	0,9999206**	4,61E-06	-17,22	0,000	0,9999115	0,9999296
Konstante	1,419428	9,229527	76,21	0,000	124,9585	161,2356

n = 1396, Log likelihood = -807,0632, LR = 234,14, Prob > chi2 = 0,0000, df = 2

Tabelle 39: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Ref. = Fertile (Gesamtpopulation)

Es konnten keine Unterschiede in der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Gesamtfertilität und der Spermienkonzentration ermittelt werden (siehe Tabellen 73 und 74 im Anhang).

PH Modelle

Bei der Betrachtung der Überlebensdauer ab Untersuchung konnte ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen fertilen und subfertilen Fällen ermittelt werden. Das Sterberisiko subfertiler Fälle ist um 24% höher als von fertilen Fällen (Tab. 40).

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	1,24521*	0,1112538	2,45	0,014	1,045181	1,483521
Untersuchungsalter	1,000276**	0,0000166	16,66	0,000	1,000243	1,000308
Konstante	3,35E-08	1,97E-08	-29,29	0,000	1,06E-08	1,06E-07

n = 1394, Log likelihood = -807,0632, LR = 234,14, Prob > chi2 = 0,0000, df = 2

Tabelle 40: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Ref. = Fertile (Gesamtpopulation)

Es konnten keine Unterschiede in der Sterblichkeit in Abhängigkeit von der Gesamtfertilität und der Spermienkonzentration nachgewiesen werden (siehe Tabellen 75 und 76 im Anhang). In allen AFT und PH Modellen war das Untersuchungsalter ein Prädiktor höherer Sterblichkeit.

4.3.1.3. Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Gesamtpopulation

Bei der Betrachtung der Überlebenszeit ab Geburt mittels **nichtparametrischer Verfahren** konnten im Gesamtvergleich statistisch signifikante, aber eher kleine Unterschiede in den Überlebensfunktionen zwischen fertilen und subfertilen Fällen ermittelt werden. Für die Überlebenszeit ab Untersuchung konnten unter Berücksichtigung der Untersuchungskohorte statistisch signifikante Unterschiede zwischen fertilen und subfertilen Fällen nachgewiesen werden.

Bei Betrachtung der Überlebenszeit ab Geburt und ab Untersuchung mittels **semi-parametrischer Verfahren** (Cox-Regression) konnte für subfertile Fälle im Vergleich zu fertilen Fällen ein erhöhtes Sterberisiko ermittelt werden. In Abhängigkeit von der Gesamtfertilität und der Spermienkonzentration konnten keine Unterschiede in der Mortalität nachgewiesen werden.

Eine Modellierung der Überlebenszeit ab Geburt und ab Untersuchung mittels **parametrischer Verfahren** (AFT und PH Modell mit Weibullverteilung) ergab durchgehend für subfertile Fälle eine kürzere Überlebenszeit bzw. ein erhöhtes Sterberisiko. Die Gesamtfertilität und die Spermienkonzentration konnten in keinem der AFT und PH Modelle als Einflussgrößen der Überlebenszeit bzw. Sterblichkeit ermittelt werden, weder bei der Betrachtung der Überlebenszeit ab Geburt noch ab Untersuchung.

Bei der Schätzung der Überlebenszeit ab Geburt konnte in keinem der betrachteten semi-parametrischen und parametrischen Modelle ein signifikanter Einfluss des Geburtsjahres auf

die Sterblichkeit verzeichnet werden. Bei der Schätzung der Überlebenszeit ab Untersuchung erwies sich in allen Modellen das Untersuchungsalter als Prädiktor höherer Sterblichkeit.

4.3.2. Befragungspopulation

Im Folgenden wird geprüft, ob in der Befragungspopulation ein Zusammenhang zwischen Fertilität und Sterblichkeit unter Kontrolle auf Fekundität (leibliche Kinder vorhanden: ja/nein) besteht. Es wird in gleicher Weise vorgegangen wie bei der Gesamtpopulation auch. Es werden die Ergebnisse nichtparametrischer, semi-parametrischer und parametrischer Verfahren für die Überlebensdauer ab Geburt und ab Untersuchung dargestellt. Die Fertilität als mögliche Einflussgröße der Sterblichkeit wird als Fertilitätsstatus (fertil/subfertil), als Gesamtfertilität und als Spermienkonzentration in die Modellierung aufgenommen. Neben der Fekundität finden bei der Betrachtung der Überlebenszeit ab Geburt das Geburtsjahr und bei der Betrachtung der Überlebenszeit ab Untersuchung das Untersuchungsjahr als weitere Kovariaten Eingang in die Analyse. Die Einbeziehung der Kovariaten Fekundität in die Modellierung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Fertilität und Mortalität erfolgt auf folgende Weise: 1) Die Fekundität wird als möglicher Confounder in die Modellierung aufgenommen. 2) Es wird eine Stratifikation entlang der Fekundität vorgenommen. 3) Die Analyse wird getrennt für die Gruppe der kinderlosen Männer und der Väter durchgeführt. 4) Es werden mögliche Interaktionseffekte zwischen Fertilität und Fekundität untersucht, die als Interaktionsterm (Fertilität*Fekundität) mit den beiden Haupteffekten Fertilität und Fekundität in die Modellierung aufgenommen. Es ist möglich, dass der Effekt der Fertilität auf die Sterblichkeit mit der Fekundität variieren könnte, d.h. fertile und subfertile Männer in Abhängigkeit von der Fekundität ein unterschiedlich stark ausgeprägtes Sterberisiko aufweisen. Denkbare wäre, dass bei gleichem Fertilitätsstatus kinderlose Männer eine höhere Mortalität aufweisen als leibliche Väter.

In der Befragungspopulation sind für 631 Fälle der Vitalstatus und die Spermienkonzentration bekannt. Ein Fall wird aus der Analyse ausgeschlossen, da das Geburtsdatum unbekannt ist und die Überlebensdauer ab Geburt nicht berechnet werden kann. Aus der Analyse der Überlebensdauer ab Untersuchung werden 2 Fälle ausgeschlossen, da für diese Fälle das Untersuchungsdatum nicht bekannt ist. Es werden entsprechend 630 bzw. 629 Fälle in die Analyse Fälle eingeschlossen.

4.3.2.1. Spermabefund als Prädiktor der Mortalität

4.3.2.1.1. Nichtparametrische Verfahren

4.3.2.1.1.1. Überlebenszeit ab Geburt

Der Kaplan-Meier Schätzer und der Nelson-Aalen Schätzer

Es gibt keine Unterschiede in der Überlebensdauer zwischen fertilen und subfertilen Fällen. Auf die Darstellung der Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier und der kumulierten Hazardfunktionen nach Nelson-Aalen wird deshalb an dieser Stelle verzichtet und es werden nur die Ergebnisse der Teststatistiken angeführt (Tab. 41).

Gesamtvergleich	Log-Rank	Wilcoxon	Tarone-Ware	Peto-Peto-Prentice
	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)
fertil subfertil	0.40 (0.5290)	0.58 (0.4450)	0.56 (0.4528)	0.48 (0.4886)

Fertile: n = 396, Subfertile: n = 234; Unzensierte: n = 430, Zensierte: n = 200

Tabelle 41: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Geburt für fertile und subfertile Fälle (Befragungspopulation)

In gleicherweise wurde geprüft, ob sich kinderlose Männer und leibliche Väter in ihrer Überlebenszeit unterscheiden. Es konnten keine Unterschiede in der Überlebenszeit zwischen kinderlosen Männern und leiblichen Vätern ausgemacht werden (Tab. 42).

Gesamtvergleich	Log-Rank	Wilcoxon	Tarone-Ware	Peto-Peto-Prentice
	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)
Kinderlose Väter	0.69 (0.4067)	0.03 (0.8542)	0.15 (0.6980)	0.30 (0.5863)

Väter: n = 362, Kinderlose: n = 268; Unzensierte: n = 430, Zensierte: n = 200

Tabelle 42: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Geburt für kinderlose Männer und Väter (Befragungspopulation)

Geburtskohorte

Eine Stratifizierung des Fertilitätsstatus nach der Geburtskohorte ergab im Gesamtvergleich ebenfalls keine Unterschiede in der Überlebensdauer zwischen fertilen und subfertilen Fällen (Tab. 43).

Gesamtvergleich	Log-Rank	Wilcoxon	Tarone-Ware	Peto-Peto-Prentice
	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)
fertil subfertil	0.42 (0.5154)	0.42 (0.5175)	0.42 (0.5146)	0.49 (0.4854)

Fertile: n = 396, Subfertile: n = 234; Unzensierte: n = 430, Zensierte: n = 200

Tabelle 43: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Geburt für fertile und subfertile Fälle. Stratifiziert nach Geburtskohorte (Befragungspopulation)

Es konnten ebenfalls keine Unterschiede in der Überlebenszeit zwischen kinderlosen Männern und leiblichen Vätern unter Berücksichtigung der Geburtskohorte ermittelt werden (Tab. 44).

Gesamtvergleich	Log-Rank	Wilcoxon	Tarone-Ware	Peto-Peto-Prentice
	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)
Kinderlose Väter	0.80 (0.3697)	0.15 (0.6942)	0.29 (0.5894)	0.40 (0.5284)

Väter: n = 362, Kinderlose: n = 268; Unzensierte: n = 430, Zensierte: n = 200

Tabelle 44: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Geburt für kinderlose Männer und Väter. Stratifiziert nach Geburtskohorte (Befragungspopulation)

4.3.2.1.1.2. Überlebenszeit ab Untersuchung

Der Kaplan-Meier Schätzer und der Nelson-Aalen Schätzer

Eine Analyse der Überlebenszeiten ab Untersuchung ergab mittels des Log-Rank Tests statistisch signifikante, aber kleine Unterschiede in der Überlebensdauer zwischen fertilen und subfertilen Fällen (Tab. 45).

Gesamtvergleich	Log-Rank	Wilcoxon	Tarone-Ware	Peto-Peto-Prentice
	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)
fertil subfertil	3.85* (0.0498)	2.75 (0.0971)	3.16 (0.0756)	3.54 (0.0598)

Fertile: n = 396, Subfertile: n = 233; Unzensierte: n = 429, Zensierte = 200

Tabelle 45: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Untersuchung für fertile und subfertile Fälle (Befragungspopulation)

Es konnten keine Unterschiede in der Überlebenszeit ab Untersuchung zwischen kinderlosen Männern und leiblichen Vätern ermittelt werden (Tab. 46).

Gesamtvergleich	Log-Rank	Wilcoxon	Tarone-Ware	Peto-Peto-Prentice
	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)
Kinderlose Väter	0.69 (0.4067)	0.03 (0.8542)	0.15 (0.6980)	0.30 (0.5863)

Väter: n = 361, Kinderlose: n = 268; Unzensierte: n = 429, Zensierte: n = 200

Tabelle 46: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Untersuchung für kinderlose Männer und Väter (Befragungspopulation)

Untersuchungskohorte

Eine nach der Untersuchungskohorte stratifizierte Analyse ergab keine Unterschiede in der Überlebenszeit zwischen fertilen und subfertilen Fällen (Tab. 47).

Gesamtvergleich	Log-Rank	Wilcoxon	Tarone-Ware	Peto-Peto-Prentice
	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)
fertil subfertil	1.04 (0.3082)	0.66 (0.4162)	0.82 (0.3648)	0.81 (0.3672)

Fertile: n = 396, Subfertile: n = 233; Unzensierte: n = 429, Zensierte = 200

Tabelle 47: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Untersuchung für fertile und subfertile Fälle. Stratifiziert nach Untersuchungskohorte (Befragungspopulation)

Es konnten ebenfalls keine Unterschiede in der Überlebenszeit zwischen kinderlosen Männern und leiblichen Vätern in Abhängigkeit von der Untersuchungskohorte ermittelt werden (Tab. 48).

Gesamtvergleich	Log-Rank	Wilcoxon	Tarone-Ware	Peto-Peto-Prentice
	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)	χ^2 (Pr> χ^2)
Kinderlose Väter	0.77 (0.3814)	0.01 (0.9138)	0.11 (0.7351)	0.34 (0.5571)

Väter: n = 361, Kinderlose: n = 268; Unzensierte: n = 429, Zensierte: n = 200

Tabelle 48: Teststatistiken von Unterschieden im Überlebensverlauf ab Untersuchung für kinderlose Männer und Väter. Stratifiziert nach Untersuchungskohorte (Befragungspopulation)

4.3.2.1.2. Semi-parametrische Verfahren

4.3.2.1.2.1. Überlebenszeit ab Geburt

Cox-Regression

Fertilitätsstatus

Die Ergebnisse der Cox-Regression zeigen, dass unter Kontrolle auf die Kovariate Fekundität als möglichen Confounder des Zusammenhangs zwischen Fertilitätsstatus und Mortalität kein erhöhtes Sterberisiko für subfertile Fälle im Vergleich zu fertilen Fällen ermittelt werden konnte (Tab. 49).

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	0,8817524	0,1339923	-0,83	0,408	0,6546315	1,187672
fekund	1,15926	0,1693434	1,01	0,312	0,8706395	1,54356
Geburtsjahr	1,005909	0,014647	0,40	0,686	0,9776075	1,035031

n = 630, Log likelihood = -1138,0245, LR = 1,52, Prob > chi2 = 0,6768, df = 3

Tabelle 49: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Ref. = Fertile

In einer nach Fekundität stratifizierten Analyse konnten ebenfalls keine Unterschiede in der Sterblichkeit zwischen fertilen und subfertilen Fällen festgestellt werden (Tab. 50).

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	0,8849953	0,1346137	-0,80	0,422	0,656852	1,192379
Geburtsjahr	1,005129	0,0146401	0,35	0,725	0,9768411	1,034237

n = 630, Log likelihood = -1001,2845, LR = 0,76, Prob > chi2 = 0,6838, df = 2

Tabelle 50: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Stratifiziert nach Fekundität. Ref. = Fertile

Eine Betrachtung der Sterblichkeit subfertiler Fälle im Vergleich zu fertilen Fällen ergab weder in der Gruppe der kinderlosen Männer noch in der Gruppe der leiblichen Väter Unterschiede im Mortalitätsrisiko (Tab. 51 und 52).

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	0,80713	0,16867	-1,03	0,305	0,53587	1,21571
Geburtsjahr	1,01821	0,02278	0,81	0,420	0,97451	1,06387

n = 268, Log likelihood = -451,17653, LR = 1,61, Prob > chi2 = 0,4471, df = 2

Tabelle 51: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Kinderlose. Ref. = Fertile

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	0,9711454	0,2122108	-0,13	0,893	0,6328243	1,49034
Geburtsjahr	0,9959405	0,0188582	-0,21	0,830	0,9596565	1,033596

n = 362, Log likelihood = -549,65153, LR = 0,06, Prob > chi2 = 0,9689, df = 2

Tabelle 52: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Väter. Ref. = Fertile

Zwischen dem Fertilitätsstatus und der Fekundität besteht keine Wechselwirkung auf die Mortalität, d.h. der Effekt der Fertilität auf die Mortalität tritt nicht verstärkt bei kinderlosen Männern auf (Tab. 53).

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	0,9649829	0,2107681	-0,16	0,870	0,6289313	1,480594
fekund	1,231132	0,2218177	1,15	0,248	0,8648493	1,752544
fertilXfekund	0,8433898	0,2546304	-0,56	0,573	0,4667017	1,524113
Geburtsjahr	1,006203	0,0146715	0,42	0,671	0,9778546	1,035374

n = 630, Log likelihood = -1137,8663, LR = 1,84, Prob > chi2 = 0,7651, df = 4

Tabelle 53: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten)

Gesamtfertilität

Unter Kontrolle der Kovariaten Fekundität konnten keine Unterschiede in der Sterblichkeit in Abhängigkeit von der Gesamtfertilität nachgewiesen werden. In der stratifizierten Analyse konnten ebenfalls keine Unterschiede in der Sterblichkeit in Abhängigkeit von der Gesamtfertilität ausgemacht werden (siehe Tabelle 77 und 78 im Anhang).

Bei der gruppenspezifischen Betrachtung der Sterblichkeit konnte in der Gruppe der kinderlosen Männer ein erhöhtes Sterberisiko ermittelt werden. Kinderlose Männer haben bei gleichen Werten der Gesamtfertilität ein um 25% erhöhtes Mortalitätsrisiko (Tab. 54 und 55).

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	1,258758*	0,128187	2,26	0,024	1,031001	1,536828
Geburtsjahr	1,019593	0,027728	0,71	0,476	0,9666697	1,075413

n = 185, Log likelihood = -285,58525, LR = 4,76, Prob > chi2 = 0,0926, df = 2

Tabelle 54: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt. Kinderlose

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	0,9569158	0,1009731	-0,42	0,676	0,7781359	1,176771
Geburtsjahr	0,9870918	0,0186081	-0,69	0,491	0,9512861	1,024245

n = 339, Log likelihood = -503,604, LR = 0,63, Prob > chi2 = 0,7309, df = 2

Tabelle 55: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt. Väter

Ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Gesamtfertilität und Fekundität auf die Sterblichkeit konnte lediglich bei der alleinigen Aufnahme des Interaktionsterms in die Modellierung des Zusammenhangs, nicht jedoch bei zusätzlicher Berücksichtigung der beiden Haupteffekte Gesamtfertilität und Fekundität nachgewiesen werden (siehe Tabellen 79 und 80 im Anhang).

Spermienkonzentration

Zieht man die Spermienkonzentration als Marker für die Fertilität heran, können weder unter Kontrolle auf die Kovariate Fekundität noch bei der stratifizieren Analyse Unterschiede in der Sterblichkeit in Abhängigkeit von der Spermienkonzentration ermittelt werden (siehe Tabelle 81 und 82 im Anhang).

Es ergibt sich auch hier bei der gruppenspezifischen Betrachtung in der Gruppe der kinderlosen Männer zwar eine signifikante, aber sehr kleine Sterberisikoerhöhung bei gleichen Werten der Spermienkonzentration wie der leiblichen Väter (Tab. 56 und 57).

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	1,00257*	0,00128	2,00	0,046	1,000048	1,005098
Geburtsjahr	1,01852	0,02292	0,82	0,415	0,9745694	1,064459

n = 268, Log likelihood = -449,97508, LR = 4,01, Prob > chi2 = 0,1345, df = 2

Tabelle 56: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt. Kinderlose

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	0,99923	0,0014	-0,54	0,587	0,996486	1,001996
Geburtsjahr	0,99584	0,01889	-0,22	0,826	0,9595054	1,03357

n = 362, Log likelihood = -549,50863, LR = 0,35, Prob > chi2 = 0,8399, df = 2

Tabelle 57: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt.
Väter

Bei der Analyse einer möglichen Wechselwirkung der Fertilität mit der Fekundität auf die Sterblichkeit konnte wie auch bei der Spermienkonzentration bei der alleinigen Aufnahme des Interaktionsterms in die Modellierung des Zusammenhangs ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Spermienkonzentration und Fekundität auf die Sterblichkeit ermittelt werden (siehe Tabellen 83 und 84 im Anhang). In keinem der Cox-Modelle konnte das Geburtsjahr als Prädiktor einer höheren Sterblichkeit ermittelt werden.

4.3.2.1.2.2. Überlebenszeit ab Untersuchung

Cox-Regression

Fertilitätsstatus

Bei der Modellierung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Fertilität und Mortalität ab Untersuchungszeitpunkt konnte kein Effekt des Fertilitätsstatus auf die Mortalität unter Kontrolle auf Fekundität ermittelt werden. In einer nach Fekundität stratifizierten Analyse konnten ebenfalls keine Unterschiede in der Sterblichkeit zwischen fertilen und subfertilen Männern ermittelt werden. In der Gruppe der kinderlosen Männer konnte beim gleichen Fertilitätsstatus wie der Väter ebenfalls kein erhöhtes Sterberisiko und kein Interaktionseffekt zwischen dem Fertilitätsstatus und der Fekundität auf die Mortalität ermittelt werden (siehe Tabellen 85 bis 89 im Anhang).

Gesamtfertilität

Es konnte kein Einfluss der Gesamtfertilität auf die Sterblichkeit unter Berücksichtigung der Kovariaten Fekundität ermittelt werden. In einer nach Fekundität stratifizierten Analyse konnten keine Unterschiede in der Sterblichkeit in Abhängigkeit von der Gesamtfertilität ermittelt werden (siehe Tabellen 90 und 91 im Anhang). In der Gruppe der kinderlosen Männer konnte im Vergleich zu Vätern ein erhöhtes Mortalitätsrisiko ermittelt werden (Tab. 58 und 59). Bei gleich guten Werten der Gesamtfertilität war in der Gruppe der kinderlosen

Männer das Mortalitätsrisiko um 22% erhöht.

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	1,225445*	0,1227559	2,03	0,042	1,006994	1,491286
Untersuchungsalter	1,000303**	0,0000749	4,05	0,000	1,000156	1,00045

n = 185, Log likelihood = -275,7883, LR = 18,39, Prob > chi2 = 0,0001, df = 2

Tabelle 58: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Kinderlose

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	0,9615483	0,1043654	-0,36	0,718	0,7772891	1,189487
Untersuchungsalter	1,000323**	0,0000423	7,64	0,000	1,00024	1,000406

n = 338, Log likelihood = -492,0974, LR = 48,85, Prob > chi2 = 0,0000, df = 2

Tabelle 59: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Väter

Es konnte nur bei der alleinigen Aufnahme des Interaktionsterms unter Auslassung der beiden Haupteffekte Gesamtfertilität und Fekundität ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Gesamtfertilität und Fekundität auf die Sterblichkeit nachgewiesen werden (siehe Tabellen 92 und 93 im Anhang).

Spermienkonzentration

Unter Berücksichtigung der Kovariaten Fekundität konnte kein Einfluss der Spermienkonzentration auf die Sterblichkeit ermittelt werden. Eine nach Fekundität stratifizierte Analyse ergab ebenfalls keine Unterschiede in der Sterblichkeit in Abhängigkeit von der Spermienkonzentration (siehe Tabellen 94 und 95 im Anhang).

In der Gruppe der kinderlosen Männer konnte zwar ein erhöhtes, aber sehr geringes Mortalitätsrisiko bei gleichen Werten der Spermienkonzentration wie in der Gruppe der Väter ermittelt werden (Tab. 60 und 61).

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	1,002497*	0,0012507	2,00	0,046	1,000048	1,004951
Untersuchungsalter	1,000276**	0,0000635	4,35	0,000	1,000152	1,000401

n = 268, Log likelihood = -437,30319, LR = 22,34, Prob > chi2 = 0,0000, df = 2

Tabelle 60: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Kinderlose

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	0,9992095	0,0014414	-0,55	0,584	0,9963883	1,002039
Untersuchungsalter	1,000318**	0,0000413	7,71	0,000	1,000237	1,000399

n = 361, Log likelihood = -536,92099, LR = 49,61, Prob > chi2 = 0,0000, df = 2

Tabelle 61: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Väter

Ein sehr geringer signifikanter Interaktionseffekt zwischen Spermienkonzentration und Fekundität auf die Sterblichkeit konnte lediglich bei der alleinigen Aufnahme des Interaktionsterms ohne die beiden Haupteffekte Spermienkonzentration und Fekundität nachgewiesen werden (siehe Tabellen 96 und 97 im Anhang).

Bei der Modellierung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Fertilität und Mortalität ab Untersuchungszeitpunkt konnte in allen Cox-Modellen das Untersuchungsalter als Prädiktor einer höheren Sterblichkeit ermittelt werden.

Analyse der einzelnen Hauptkomponenten der Gesamtfertilität mit der Überlebenszeit ab Geburt und ab Untersuchung

Zusätzlich wurden folgende Analysen durchgeführt: Zur Modellierung eines möglichen Zusammenhangs mit der Sterblichkeit wurden in die Cox-Modelle neben der Gesamtfertilität die 3 einzelnen auf ihr ladenden Komponenten Spermienkonzentration, Spermiengesamtzahl und die geschätzte/extrapolierte Motilität nach 30 Min. aufgenommen (siehe Abschnitt 3.8.2.).

Bei der Betrachtung der **Überlebenszeit ab Geburt** konnte weder bei der Aufnahme der Kovariaten Fekundität als möglichen Confounder noch in einer nach Fekundität stratifizierten Analyse für keinen der Spermienparameter ein Zusammenhang mit der Sterblichkeit modelliert werden. Bei der gruppenspezifischen Betrachtung konnte für kinderlose Männer ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei gleichen Werten der

Spermienkonzentration wie bei den leiblichen Vätern ermittelt werden ($HR=1,00379$, $p=0,030$). Es konnte ebenfalls ein kleiner signifikanter Interaktionseffekt zwischen der Spermienkonzentration und der Fekundität auf das Sterberisiko unter Auslassung der beiden Haupteffekte nachgewiesen werden ($HR=1,002427$, $p=0,032$).

Bei der Betrachtung der **Überlebenszeit ab Untersuchung** konnte in gleicherweise bei der Betrachtung der Effekte der einzelnen Komponenten auf die Sterblichkeit lediglich für die Spermienkonzentration ein signifikant erhöhtes Sterberisiko für kinderlose Männer ($HR=1,004063$, $p=0,023$) und ein signifikanter Interaktionseffekt der Spermienkonzentration mit der Fekundität ohne die beiden Haupteffekte auf die Mortalität ermittelt werden ($HR=1,002211$, $p=0,050$).

4.3.2.1.3. Parametrische Verfahren

4.3.2.1.3.1. Überlebenszeit ab Geburt

AFT Modelle

Es konnten keine Unterschiede in der Überlebenszeit ab Geburt in Abhängigkeit vom Fertilitätsstatus, von der Gesamtfertilität und der Spermienkonzentration unter Kontrolle der Kovariaten Fekundität als möglichen Confounder nachgewiesen werden (siehe Tabellen 98 bis 100 im Anhang).

Stratifikation

In einer nach Fekundität stratifizierten Analyse konnten keine Unterschiede in der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Fertilitätsstatus, von der Gesamtfertilität und der Spermienkonzentration ermittelt werden (siehe Tabellen 101 bis 103 im Anhang).

Interaktion

Es konnte kein Interaktionseffekt des Fertilitätsstatus mit der Fekundität auf die Überlebenszeit ermittelt werden (siehe Tabelle 104). Für die Gesamtfertilität und die Spermienkonzentration konnten signifikante Interaktionseffekte der Fekundität auf die Sterblichkeit nur bei der Aufnahme der Interaktionsterme ohne die jeweiligen Haupteffekte in die Modellierung nachgewiesen werden (siehe Tabellen 105 bis 108 im Anhang).

PH Modelle

Es konnten keine Unterschiede in der Sterblichkeit in Abhängigkeit vom Fertilitätsstatus, von der Spermienkonzentration und der Gesamtfertilität unter Berücksichtigung der Fekundität als möglichen Confounder ermittelt werden (siehe Tabellen 109 bis 111 im Anhang).

Stratifikation

In einer nach Fekundität stratifizierten Analyse konnten ebenfalls für keine der betrachteten Fertilitätsvariablen (Fertilitätsstatus, Spermienkonzentration, Gesamtfertilität) Unterschiede in der Sterblichkeit ermittelt werden (siehe Tabellen 112 bis 114 im Anhang).

Interaktion

Es konnte kein Interaktionseffekt zwischen dem Fertilitätsstatus und der Fekundität auf die Sterblichkeit ermittelt werden (siehe Tabelle 115 im Anhang).

Es konnten signifikante Interaktionseffekte der Gesamtfertilität und der Spermienkonzentration mit der Fekundität auf die Mortalität nur bei der alleinigen Aufnahme der jeweiligen Interaktionsterme ohne die entsprechenden Haupteffekte ermittelt werden (siehe Tabellen 116 bis 119 im Anhang).

In keinem der AFT und PH Modelle konnte das Geburtsjahr als Prädiktor einer höheren Sterblichkeit nachgewiesen werden.

4.3.2.1.3.2. Überlebenszeit ab Untersuchung**AFT Modelle**

Es konnten keine Unterschiede in der Überlebenszeit ab Untersuchung in Abhängigkeit vom Fertilitätsstatus, von der Gesamtfertilität und der Spermienkonzentration unter Berücksichtigung der Kovariaten Fekundität als Kontrollvariable nachgewiesen werden (siehe Tabellen 120 bis 122 im Anhang).

Stratifikation

In der stratifizierten Analyse konnten im Gesamtvergleich keine Unterschiede in der Überlebenszeit zwischen kinderlosen Männern und Vätern in Abhängigkeit vom

Fertilitätsstatus, von der Gesamtfertilität und der Spermienkonzentration ermittelt werde (siehe Tabellen 123 bis 125 im Anhang).

Interaktion

Es konnte kein Interaktionseffekt zwischen dem Fertilitätsstatus und der Fekundität auf die Sterblichkeit ermittelt werden (siehe Tabelle 126 im Anhang). Es konnten auch wieder hier signifikante Interaktionseffekte der Gesamtfertilität und der Spermienkonzentration mit der Fekundität auf die Überlebenszeit bei der Aufnahme der Interaktionsterme in die Modellierung unter Auslassung der jeweiligen Haupteffekte ermittelt werden (siehe Tabellen 127 bis 130 im Anhang).

Das Untersuchungsalter erwies sich auch hier in allen Modellen als alleiniger Prädiktor einer geringeren Überlebenszeit.

PH Modelle

Es konnten keine Unterschiede in der Sterblichkeit in Abhängigkeit vom Fertilitätsstatus, von der Gesamtfertilität und der Spermienkonzentration unter Berücksichtigung der Fekundität als möglichen Confounder nachgewiesen werden (siehe Tabellen 131 bis 133 im Anhang).

Stratifikation

In einer nach Fekundität stratifizierten Analyse konnten signifikante Unterschiede in der Sterblichkeit in Abhängigkeit vom Fertilitätsstatus (Tab. 62) und der Spermienkonzentration (Tab. 64) nachgewiesen werden. Keine signifikanten Unterschiede konnten dagegen für die Gesamtfertilität ermittelt werden (Tab. 63).

	Coef.	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	-0,0908331	0,1546119	-0.59	0,557	-0,3938668	0,2122007
Untersuchungsalter	0,0002871**	0,000035	8,21	0,000	0,0002186	0,0003557
_Sfekund_1	-3,942086*	1,920371	-2,05	0,040	-7,705944	-0,1782276
Konstante	-18,63734	1,363554	-13,67	0,000	-21,30986	-15,96482

n = 629, Log likelihood = -294,39775, LR = 68,08, Prob > chi2 = 0,0000, df = 3

Tabelle 62: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Stratifiziert nach Fekundität. Ref. = Fertile

	Coef.	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	0,0904248	0,0745862	1,21	0,225	-0,0557614	0,2366109
Untersuchungsalter	0,0000113	0,0000345	0,33	0,744	-0,0000564	0,0000789
_Sfekund_1	-3,591042	5,045259	-0,71	0,477	-13,47957	6,297484
Konstante	-37,09847	2,996701	-12,38	0,000	-42,9719	-31,22505

n = 523, Log likelihood = -123,49347, LR = 1,99, Prob > chi2 = 0,5751, df = 3

Tabelle 63: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Stratifiziert nach Fekundität.

	Coef.	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	0,00084	0,0009824	0,86	0,393	-0,0010854	0,0027655
Untersuchungsalter	0,0002904**	0,0000346	8,40	0,000	0,0002227	0,0003582
_Sfekund_1	-3,971708*	1,920848	-2,07	0,039	-7,736502	-0,2069143
Konstante	-18,75333	1,359438	-13,79	0,000	-21,41778	-16,08888

n = 629, Log likelihood = -294,21992, LR = 68,44, Prob > chi2 = 0,0000, df = 3

Tabelle 64: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Stratifiziert nach Fekundität.

Interaktion

Zwischen dem Fertilitätsstatus und der Fekundität konnte kein Interaktionseffekt auf die Sterblichkeit ermittelt werden (siehe Tabelle 134 im Anhang). Wie bereits bei der Untersuchung der Überlebenszeit ab Geburt festgestellt wurde, konnten signifikante Interaktionseffekte zwischen der Gesamtfertilität und der Spermienkonzentration mit der Fekundität auf die Sterblichkeit bei der Aufnahme der Interaktionsterme ohne die jeweiligen Haupteffekte nachgewiesen werden (siehe Tabellen 135 bis 138 im Anhang).

In allen Modellen war das Alter zum Untersuchungszeitpunkt ein Prädiktor höherer Sterblichkeit.

Analyse der einzelnen Hauptkomponenten der Gesamtfertilität mit der Überlebenszeit ab Geburt und ab Untersuchung

Wie bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen Fertilität und Mortalität mittels semi-parametrischer Verfahren (Cox-Regression) wurden auch bei den parametrischen Verfahren die mittels der Faktorenanalyse extrahierten Hauptkomponenten der Gesamtfertilität (Spermienkonzentration, Spermiengesamtzahl und Motilität nach 30 Minuten) in ihrem Einfluss auf die Mortalität unter Berücksichtigung der Fekundität untersucht. Die Analyse

wurde auch hier für die Überlebenszeit ab Geburt und ab Untersuchung durchgeführt.

Bei der Modellierung der **Überlebenszeit ab Geburt und ab Untersuchung** mittels AFT- und PH-Funktionen (Weibull) konnte lediglich ein geringer signifikanter Interaktionseffekt der Spermienkonzentration mit der Fekundität auf die Überlebenszeit bzw. Sterblichkeit ohne die beiden Haupteffekte Spermienkonzentration und Fekundität ermittelt werden (ab Geburt: $TR=0,9997284$, $p=0,037$ bzw. $HR=1,002392$, $p=0,036$; ab Untersuchung: $TR=0,9994432$, $p=0,041$ bzw. $HR=1,002327$, $p=0,042$).

4.3.2.2. Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Befragungspopulation

In der Befragungspopulation konnten mittels **nichtparametrischer Verfahren** keine Unterschiede in der Überlebenszeit ab Geburt und ab Untersuchung zwischen fertilen und subfertilen Fällen nachgewiesen werden. Zwischen kinderlosen Männern und leiblichen Vätern konnten ebenfalls keine Unterschiede in der Überlebenszeit ab Geburt und ab Untersuchung ermittelt werden.

Bei der Betrachtung der Überlebenszeit ab Geburt und ab Untersuchung mittels **semi-parametrischer Verfahren** (Cox-Regression) konnte unter Berücksichtigung der Variablen Fekundität als möglichen Confounder kein erhöhtes Mortalitätsrisiko für subfertile Fälle im Vergleich zu fertilen Fällen gefunden werden. Es konnten ebenfalls keine Unterschiede in der Sterblichkeit in Abhängigkeit von der Gesamtfertilität und der Spermienkonzentration nachgewiesen werden. Eine nach Fekundität stratifizierte Analyse ergab ebenfalls für keine der betrachteten Fertilitätsvariablen (Fertilitätsstatus, Gesamtfertilität, Spermienkonzentration) Unterschiede in der Sterblichkeit. In der gruppenspezifischen Analyse konnten keine Unterschiede im Mortalitätsrisiko für kinderlose Männer mit gleichem Fertilitätsstatus wie der Väter ermittelt werden. Bei der Gesamtfertilität und der Spermienkonzentration konnte in der Gruppe der kinderlosen Männer ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei gleichen Werten der Gesamtfertilität und der Spermienkonzentration wie der Väter nachgewiesen werden. Der Effekt der Gesamtfertilität auf die Sterblichkeit war stärker als der der Spermienkonzentration. Zwischen dem Fertilitätsstatus und der Fekundität konnte kein Interaktionseffekt auf die Mortalität ermittelt werden. Signifikante Interaktionseffekte zwischen Gesamtfertilität bzw. Spermienkonzentration und Fekundität konnten nur bei der alleinigen Aufnahme der jeweiligen Interaktionsterme in die

Modellierung nachgewiesen werden. Auch hier war das Mortalitätsrisiko bei der Gesamtfertilität stärker ausgeprägt als bei der Spermienkonzentration.

Mittels **parametrischer Verfahren** (AFT- und PH-Weibull Modelle) konnten keine Unterschiede in der Überlebenszeit ab Geburt und ab Untersuchung in Abhängigkeit von der Fertilität (Fertilitätsstatus, Gesamtfertilität, Spermienkonzentration) unter Berücksichtigung der Kovariaten Fekundität als möglichen Confounder nachgewiesen werden. In einer nach Fekundität stratifizierten Analyse konnten bei der Betrachtung der Überlebenszeit ab Untersuchung signifikante Unterschiede in der Sterblichkeit in Abhängigkeit vom Fertilitätsstatus und der Spermienkonzentration nachgewiesen werden. Keine signifikanten Unterschiede konnten dagegen für die Gesamtfertilität ermittelt werden. Es konnten ebenfalls kein Interaktionseffekt zwischen dem Fertilitätsstatus und der Fekundität auf die Sterblichkeit bzw. Überlebenszeit ermittelt werden. Signifikante Interaktionseffekte der Fekundität auf die Sterblichkeit bzw. die Überlebenszeit konnten wiederum für die Gesamtfertilität und die Spermienkonzentration nur bei der Aufnahme des Interaktionsterms ohne die jeweiligen Haupteffekte in die Modellierung nachgewiesen werden. In keinem der AFT und PH Modellen konnte für die Überlebenszeit ab Geburt das Geburtsjahr als Prädiktor einer kürzeren Überlebenszeit ermittelt werden. Für die Überlebenszeit ab Untersuchung erwies sich das Alter zum Untersuchungszeitpunkt als Prädiktor der Überlebenszeit bzw. Sterblichkeit.

Bei der **Komponentenanalyse** konnte nur für die Spermienkonzentration ein signifikanter Interaktionseffekt mit der Fekundität auf die Sterblichkeit ermittelt werden. Allerdings auch hier wieder nur bei der alleinigen Aufnahme des Interaktionsterms in die Modellierung.

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit ist nach dem Kenntnisstand der Autorin die zweite Studie (nach der Studie von Jensen et al. 2009), die bei der Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Reproduktion und postreproduktiver Sterblichkeit zwischen biologischen und sozialen Faktoren ungewollter Kinderlosigkeit differenziert und den Fertilitäts- und Fekunditätsstatus als interagierende Prädiktoren männlicher Lebensspanne untersucht hat. In der vorliegenden Arbeit sollte überprüft werden, ob sich in der Gesamtpopulation der in

den Vorgängerstudien von Groos et al (2006), Seydel (2010) und Westerman (2011) bisher gefundene Effekt schlechter Spermienparameter auf die Mortalität auch bei einem verlängerten Mortality Follow-Up bis zum 31.12.210 replizieren und ob sich dieser Effekt in der Befragungspopulation durch die Einbeziehung von Informationen zur leiblichen Vaterschaft (Fekundität) besser nachweisen und erklären lässt.

Datengrundlage waren Spermioogramme ehemaliger Patienten der Kinderwunschprechstunde der Geburtsjahrgänge 1892 bis 1941, die zwischen 1949 und 1994 eine Spermauntersuchung an der Universitätsklinik in Marburg haben durchführen lassen. Für 631 dieser ehemaligen Patienten konnten durch Befragung detaillierte Informationen zur Partnerschafts- und Reproduktionsbiographie erhoben werden. Für bereits verstorbene Patienten wurde ein Proxy Interview mit den hinterbliebenen Ehefrauen durchgeführt.

Es wesentliches Ergebnis dieser Arbeit ist, dass in der Gesamtpopulation durchgehend eine höhere Sterblichkeit für subfertile Fälle im Vergleich zu fertilen Fällen ermittelt werden konnte. Subnormale Spermienparameter sind mit einer kürzeren Lebensspanne assoziiert. In der Befragungspopulation konnte gezeigt werden, dass bei gleich guten Werten der Spermienkonzentration und der Gesamtfertilität kinderlose Männer eine höhere Mortalität als Väter hatten, umgekehrt schlechte Spermienparameter die Mortalität nicht erhöhten, wenn sie bei kinderlosen Männern auftraten. Zu erwarten wäre, dass subfertile kinderlose Männer eine höhere Mortalität haben als subfertile Väter. Hier kann der Effekt der höheren Sterblichkeit nicht auf die Kinderlosigkeit per se zurückgeführt werden. An dem Datensatz der Befragungspopulation konnte die postulierte Hypothese, dass Männer mit subnormalen Spermienparametern deshalb eine verkürzte Lebensdauer haben, weil sie seltener Väter sind und Kinderlosigkeit per se die Lebensdauer verkürzt, nicht bestätigt werden. Allerdings deuten die Ergebnisse der Untersuchung darauf hin, dass die Kombination Kinder und gute Spermienparameter zu einer höheren Lebenserwartung führen. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse der Interaktionsanalyse unterstützt. Es konnten zwar signifikante aber geringe Interaktionseffekte der Spermienkonzentration und der Gesamtfertilität mit der Fekundität auf die Mortalität nachgewiesen werden, wenn die beiden Haupteffekte aus den Modellen entfernt wurden (disordinale Interaktion).

5.2. Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand

Bislang gibt es nur wenige Studien, die den Zusammenhang zwischen biologischer Fruchtbarkeit und Sterblichkeit bei Männern untersucht haben. An dieser Stelle sind die registerbasierte Studie von Jensen et al. (2009) und die Mortality Follow-Up Studien von Seydel (2010), Groos et al. (2006) und Westerman (2011) anzuführen. In Übereinstimmung mit den Studienergebnissen von Seydel (2010) konnte ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für subfertile Männer im Vergleich zu fertilen Männern nachgewiesen und die Ergebnisse am erweiterten Mortality Follow-Up zum 31.12.2010 repliziert werden. Darüber hinaus konnten Unterschiede für die gesamte Kohorte - nicht nur für die frühe Geburtskohorte wie in der Studie von Seydel (2010) - und unter Einschluss azoospermer Fälle - die bei Seydel (2010) aus der Analyse ausgeschlossen wurden - ermittelt werden. Es konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen dem Fertilitätsstatus und der Überlebenszeit ab Untersuchung gefunden werden. Im Gegensatz zur Studie von Seydel (2010) konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen Gesamtfertilität und Mortalität, d.h. kein sinkendes Mortalitätsrisiko bei steigenden bzw. besseren Werten der Gesamtfertilität in der Gesamtpopulation der Fälle ermittelt werden.

Es gibt bislang nur eine Studie, die bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Fertilität und Mortalität bei Männern nach biologischen und sozialen Faktoren der Reproduktion differenziert hat (Jensen et al. 2009). In dieser Studie konnte für Männer mit guter Spermienqualität (mit steigenden Werten der Motilität, Morphologie und Konzentration) ein sinkendes Mortalitätsrisiko nachgewiesen werden. Dieser Befund konnte bei Stratifikation nach Fekundität aufrechterhalten, d.h. für kinderlose Männer und Väter bei steigenden Spermienparametern (Anteil motiler und normal geformter Spermien und Spermienkonzentration) gleichermaßen ein sinkendes Sterberisiko ermittelt werden. Dieser Befund konnte in der eigenen Studie nicht repliziert werden. Denn es konnten - allerdings nur bei der Betrachtung der Überlebenszeit ab Untersuchung - in einer nach Fekundität stratifizierten Analyse Unterschiede in der Sterblichkeit zwischen kinderlosen Männern und Vätern in Abhängigkeit vom Fertilitätsstatus und von der Spermienkonzentration im Gesamtvergleich ermittelt werden. Eine gruppenspezifische Analyse ergab, dass bei gleichen Werten der Spermienkonzentration und der Gesamtfertilität wie bei den Vätern das Sterberisiko in der Gruppe der kinderlosen Männer erhöht war. Der Vergleich der eigenen Befunde mit den Studienergebnissen von Jensen et al. (2009) ist jedoch nur bedingt möglich,

weil in der Gesamtpopulation mit einer Fallzahl von 1396 bzw. 1394 Fällen zwar ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Männern mit eingeschränkter Fruchtbarkeit nachgewiesen werden konnte, in der Befragungspopulation mit einer Fallzahl von 631 Fällen ein Zusammenhang zwischen Fertilität und Mortalität nur unter Berücksichtigung der Fekundität ermittelt werden konnte. Es ist denkbar, dass ein solcher Effekt ebenfalls in der gesamten Studienpopulation nachzuweisen wäre, wenn Angaben zur Fekundität für alle Fälle vorliegen würden. Ein Grund für die fehlenden Unterschiede in der Sterblichkeit zwischen fertilen und subfertilen Männern in der Befragungspopulation könnte darin liegen, dass dort der Anteil Verstorbener bei knapp 32% liegt, in der Gesamtpopulation aber knapp 41% beträgt. Der Nachweis gruppenspezifischer Unterschiede in der Sterblichkeit zwischen kinderlosen Männern und Vätern zeigt, dass die Befunde aufgrund der relativ kleinen Fallzahl ($n=631$) unstabil und gegenüber Störgrößen anfällig sind. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Effektgröße eine korrekte Schätzung der Verteilung in der Grundgesamtheit erlaubt. Aufgrund der Stichprobengröße ($n=631$) ist davon auszugehen, dass mögliche Alterseffekte und Kohorteneffekte wirksam sind. Aus diesem Grund stellt sich die Frage wie groß die Stichprobe sein müsste, damit ein signifikantes Ergebnis in der Gesamtpopulation ermittelt werden könnte. Eine statistische power Analyse könnte hier genaue Ergebnisse liefern. Der Vergleich der eigenen Befunde mit den Ergebnissen von Seydel (2010) und Jensen et al. (2009) ist auch dadurch erschwert, weil in den genannten Studien die azoospermen Männer bei der Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Fertilität und Mortalität ausgeschlossen, in der eigenen Untersuchung aber in die Analyse eingeschlossen wurden. Auch hier ist denkbar, dass in der Studie von Jensen et al. (2009) deshalb keine Mortalitätsunterschiede zwischen kinderlosen Männern und Vätern in Abhängigkeit von der Spermienqualität ermittelt werden konnten, weil azoosperme Männer und damit potentielle kinderlose Männer unterrepräsentiert waren und der Effekt deshalb nicht nachzuweisen war. Aus diesem Grund kann nicht abschließend geklärt werden, ob die Ergebnisse der Studie von Jensen et al. (2009) als ein Hinweis darauf gedeutet werden können, dass ein biologischer Effekt den Zusammenhang zwischen Fruchtbarkeit und Mortalität moderiert.

5.3. Erklärungen eines Zusammenhangs zwischen Fertilität und Mortalität

In der Literatur zum Zusammenhang zwischen Kinderlosigkeit und Mortalität werden bei Männern zwei Erklärungsmechanismen diskutiert: direkte soziale Folgen ungewollter

Kinderlosigkeit und gesundheitliche Selektionseffekte (Ringbäck Weitoft et al. 2004, Grundy und Tomassini 2006, Grundy und Kravdal 2007, Grundy und Kravdal 2010). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern Hinweise darauf, dass soziale Faktoren den Zusammenhang zwischen biologischer Fruchtbarkeit und Mortalität moderieren könnten. Bei steigenden Spermienparametern (Spermienkonzentration und Gesamtfertilität) konnte für kinderlose Männer eine erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zu Vätern mit vergleichbaren Werten ermittelt werden. Allerdings konnte umgekehrt für kinderlose Männer mit schlechten Spermienparametern im Vergleich zu Vätern mit schlechten Spermienparametern kein erhöhtes Sterberisiko nachgewiesen werden. Lediglich die Kombination gute Spermienparameter und Kinder zusammen führt zu einer höheren Überlebenszeit. Anhand dieses Ergebnisses kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Kinderlosigkeit per se zu einer verkürzten Lebensspanne - wie sie in der Gesamtpopulation nachgewiesen wurde - führt und damit kein indirekter Effekt der Fertilität auf die Mortalität wirksam ist.

Als mögliche negative Folgen einer ausbleibenden Vaterschaft werden in der Literatur in erster Linie gesundheitsabträgliche Verhaltensweisen bzw. ein schlechter Lebensstil wie Rauchen oder Alkoholkonsum und eine fehlende soziale Unterstützung durch Kinder im höheren Lebensalter diskutiert (Ringbäck Weitoft et al. 2004, Yi und Vaupel 2004, Grundy und Tomassini 2006, Kendig et al. 2007, Grundy und Kravdal 2007, Grundy und Kravdal 2010). Hier liefern in erster Linie Studien gute Belege, die todesursachenspezifische Mortalität in Abhängigkeit von der Parität (Anzahl leiblicher Kinder) bei Männern untersucht haben. Ringbäck Weitoft et al. (2004) konnten in ihrer registerbasierten Studie an 682919 Männern für kinderlose Männer im Vergleich zu Vätern ein erhöhtes Risiko an ischämischer Herzerkrankung, Lungenkrebs und in Folge äußerer Gewalteinwirkung und Substanzabhängigkeit zu versterben ermitteln. Grundy und Kravdal (2010) konnten in ihrer registerbasierten Studie an 744784 Frauen und 785317 Männern aus Norwegen für alle 11 der mit einem schlechten Lebensstil assoziierten untersuchten Todesursachen (alkoholassoziierte Todesursachen, Krebserkrankungen der Lunge- und Atmungsorgane, Kreislauferkrankungen, Unfälle und Gewalt) eine erhöhte Sterblichkeit für kinderlose Männer und Frauen nachweisen. Bei Männern konnte das höchste Mortalitätsrisiko insbesondere für alkoholassoziierte Sterbefälle und Sterbefälle in Folge von Erkrankungen der Atmungsorgane ermittelt werden.

Neben direkten negativen sozialen Effekten werden bei kinderlosen Männern

gesundheitliche Selektionseffekte diskutiert. Kinderlosigkeit wird als Proxyvariable für eingeschränkte Fruchtbarkeit des Mannes herangezogen, die ihrerseits ein Indikator eines schlechten allgemeinen Gesundheitszustands sein kann (Grundy und Tomassini 2006). Grundy und Tomassini (2006) haben den Einfluss der Vaterschaft (Anzahl leiblicher Kinder) auf die Gesundheit und Sterblichkeit von 20260 verheirateten Männern untersucht. Sie konnten zeigen, dass ein langes Zeitintervall bis zur Geburt des ersten Kindes (≥ 4 Jahre) mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko und ein kurzes Geburtsintervall (< 1 Jahr) mit einem geringeren Risiko für eine länger andauernde Erkrankung assoziiert waren. Ein langes Zeitintervall zwischen der Heirat und der Geburt des ersten Kindes könnte ein Hinweis für Fruchtbarkeitsstörungen sein.

In Studien zum Zusammenhang zwischen Reproduktion und Sterblichkeit stellt sich grundsätzlich die Frage, ob es sich um direkte soziale Effekte des Kinderhabens auf die Gesundheit bzw. Sterblichkeit handelt oder um Selektionseffekte. Dass heißt, ob ein schlechter mit Kinderlosigkeit assoziierter Lebensstil die Ursache ungewollter Kinderlosigkeit oder aber deren Folge ist. In der vorliegenden Studie kann die Frage nicht abschließend geklärt werden. Hier wären Informationen über gesundheitsbezogene Verhaltensweisen im Lebenslauf, vor und nach der Diagnosestellung, notwendig, um die Mechanismen weiter untersuchen zu können, die den Zusammenhang zwischen Kinderlosigkeit und Mortalität vermitteln.

5.4. Stärken und Schwächen der Studie

Im Gegensatz zu registerbasierten epidemiologischen Studien, denen oftmals eine große Fallzahl zugrunde liegt (Ringbäck Weitoft et al. 2004, Grundy und Tomassini 2006, Grundy und Kravdal 2007, Grundy und Kravdal 2010), die aber über eine begrenzte Fülle an personenbezogenen Informationen verfügen, ist der Vorteil der vorliegenden Studie, dass neben Angaben zum Vitalstatus vollständige Angaben zur Reproduktions- und Partnerschaftsbiographie vorliegen. Ein weiterer entscheidender Vorteil liegt darin, dass zusätzlich medizinische Informationen zu biologischen Markern der Fruchtbarkeit und Vorerkrankungen von Patienten vorliegen, die es erst möglich machen zwischen biologischen und sozialen Faktoren ungewollter Kinderlosigkeit zu differenzieren. Eine lange Beobachtungszeit macht es zudem möglich, langfristige Effekte ungewollter Kinderlosigkeit auf die Sterblichkeit zu untersuchen. In die vorliegende Studie wurden nur Fälle

eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Mortality Follow-Ups mindestens 64 Jahre alt gewesen sind. In den registerbasierten Studien sind Frauen und Männer zum Beginn des Mortality Follow-Ups oftmals jünger. In den Studien von Grundy und Kravdal (2007) und Grundy und Kravdal 2010 erstreckte sich das Mortality Follow-Up auf 45-68 Jährige, in der Studie von Ringäck Weitoft et al. (2004) auf 29-54 Jährige.

Selektivität der Daten

Trotz der genannten Stärken weist die vorliegende Arbeit Schwächen auf. Die zugrunde liegende **Stichprobe** (n=2294) ist im Vergleich zu registerbasierten Studien klein. Die Zahl der **zensierten Fälle** ist zum Beobachtungsende mit knapp 59,1% relativ hoch. Es konnten auch nur Männer berücksichtigt werden, die bis zum Untersuchungszeitpunkt überlebt haben. Es ist nicht bekannt, wie viele Männer mit Fruchtbarkeitsstörungen vorzeitig, d.h. vor einer möglichen Untersuchung verstorben sind. Es ist deshalb mit dem Problem der **Linkstrunkierung** zu rechnen. Denn die Zeitspanne von der Geburt bis zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung kann nicht direkt beobachtet werden. Bei der Studienpopulation könnte es sich um eine gesundheitlich selektierte Gruppe von Männern handeln, weil Individuen mit einem schlechten Gesundheitszustand, der mit schwerer wiegenden Fruchtbarkeitsstörungen assoziiert sein könnte, vorzeitig aus der Beobachtung ausgeschieden sind. Eine mögliche Folge wäre eine Unterschätzung des Mortalitätsrisikos bei subfertilen Fällen.

In der Gesamtpopulation konnte sowohl bei der Betrachtung der Überlebenszeit ab Geburt als auch ab Untersuchung unter Kontrolle auf das Geburtsjahr bzw. das Untersuchungsalter ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für subfertile Fälle im Vergleich zu fertilen Fällen ermittelt werden. Dies könnte als ein Hinweis gedeutet werden, dass mögliche auf die Spermatogenese bzw. Fruchtbarkeit sich negativ auswirkende Faktoren nicht etwa erst im Erwachsenenalter greifen, sondern im Kindesalter oder bereits im Utero wirksam und in ihrem Einfluss auf den Gesundheitszustand im Lebenslauf konstant sind. Es kann sich aber auch bei den subfertilen Fällen um eine homogene Population handeln, weil insbesondere für Fälle mit schwerer wiegenden Fruchtbarkeitsstörungen möglicherweise der Selektionsprozess anders verlaufen ist. Die Selektion könnte in der Gruppe der subfertilen Fälle in der Zeit zwischen Geburt und Untersuchungszeitpunkt intensiver gewesen sein, so dass die fehlenden Unterschiede bei der Betrachtung der gesamten Lebensspanne und der

Lebensspanne ab Untersuchung auf diesen Mechanismus zurückzuführen sind.

Ein weiteres Problem ist darin zu sehen, dass die Länge des Follow-Ups für die einzelnen Fälle innerhalb der Studienpopulation variiert. Daraus folgt, dass die geschätzte Lebensdauer eines Falles von seinem Geburtsdatum beeinflusst wird. Dieses Problem wurde ausführlich in der Arbeit von Westerman (2011) behandelt. Eine Möglichkeit diese Variation zu berücksichtigen, besteht in der Modellierung eines sogenannten **delay entry**, d.h. der Berücksichtigung der verschiedenen individuellen Zeitpunkte bei Studieneintritt. Westerman (2011) konnte bei einer entsprechenden Modellierung in semi-parametrischen und parametrischen Modellen dennoch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko subfertiler Fälle im Vergleich zu fertilen Fällen bei der Betrachtung der Überlebenszeit ab Geburt ermitteln.

Ein weiterer Nachteil dieser Studie ist ein hohes **Loss-to-Follow-Up**. Für 877 bzw. 28,23% der ehemaligen Patienten konnte der Vitalstatus nicht ermittelt werden. Eine statistische Analyse ergab jedoch, dass sich Männer mit unbekanntem Vitalstatus nicht von Männern mit bekanntem Vitalstatus hinsichtlich ihres Fertilitätsstatus unterscheiden. Mögliche Unterschiede hinsichtlich des Mortalitätsrisikos, die mit eingeschränkter Fertilität einhergehen könnten, sind deshalb nicht zu erwarten. Es konnten ebenfalls keine Unterschiede zwischen dem Vitalstatus und der Geburts- bzw. der Untersuchungskohorte festgestellt werden.

Eine weitere Überlegung stellt sich in Bezug auf eine **räumliche Selektivität**. Es ist denkbar, dass sich Fälle, die außerhalb der Stadt Marburg kommen, von in der Stadt Marburg bzw. im Landkreis Marburg Biedenkopf wohnhaften Fällen dahingehend unterscheiden, dass erstere schwerer wiegende Fruchtbarkeitsstörungen haben. Auch hier konnten keine Unterschiede im Fertilitätsstatus in Abhängigkeit vom Wohnort ermittelt werden. Allerdings wurde der aktuelle Wohnort und nicht der Wohnort zum Untersuchungszeitpunkt herangezogen. Es liegt somit keine Information darüber vor, wie viele Personen zwischen dem Untersuchungszeitpunkt und der Vitalstatuserhebung zum 31.12.2010 den Wohnort gewechselt haben. Es ist aber eher unwahrscheinlich, dass Fälle, die außerhalb der Stadt Marburg zum Untersuchungszeitpunkt lebten, näher zur Stadt Marburg gezogen sind, wenn sie bei der Untersuchung schlechte Spermienparameter hätten.

Eine weitere Frage stellt sich im Hinblick auf die **Verallgemeinerbarkeit der Studienergebnisse** auf die Männer aus der Allgemeinbevölkerung. Denn es ist anzunehmen,

dass es sich bei den ehemaligen Patienten der Kinderwunschsprechstunde um Personen mit einem höheren **sozioökonomischen Status** und damit einem besseren Gesundheitsverhalten und Gesundheitszustand handelt. Diese Vermutung wird durch den Nachweis einer höheren Überlebenszeit der Fälle im Vergleich zu fekunden Kontrollen aus der Allgemeinbevölkerung in der Studie von Seydel (2010) untermauert. Die Vergleichbarkeit der fekunden Kontrollen mit den Fällen ist aber dadurch erschwert, weil keine Informationen über die biologische Fruchtbarkeit der fekunden Kontrollen vorliegen.

Eine weitere Einschränkung der Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse auf die männliche Allgemeinbevölkerung könnte sich hinsichtlich des **Familienstands** ergeben. Die Mehrheit der ehemaligen Patienten (89,5%) war zum Untersuchungszeitpunkt verheiratet und 90,2% lebten mit der gleichen Ehefrau dauerhaft zusammen. Studien haben gezeigt, dass verheiratete Männer im Vergleich zu nicht verheirateten Männern ein niedrigeres Mortalitätsrisiko haben (Koskinen et al. 2007, Grundy und Kravdal 2010, Rendall et al. 2011, Blomgren et al. 2012, Shor et al. 2012), so dass die ehemaligen Patienten ebenfalls eine gesundheitlich selektierte Gruppe sind. Auf der anderen Seite bedeutet dies, dass es sich bei dieser Patientenpopulation um eine homogene Gruppe bezüglich des Familienstands handelt. Ein Vorteil liegt darin, dass mögliche Selektionseffekte in die Ehe („health selection into marriage“) und aus der Ehe („health selection out of marriage“) ausgeschlossen werden können und mögliche Unterschiede in der Mortalität nicht mit der Partnerschaftsbiographie confoundiert sind.

Qualität der Spermiogrammdaten

Ein weiterer Punkt betrifft die Qualität der erhobenen und verwendeten Spermiogrammdaten zur Analyse des Zusammenhangs zwischen Fertilität und Mortalität. Insbesondere der Vergleich der Morphologie und der Motilität mit den WHO Referenzwerten von 2010 zeigt, dass der Anteil morphologisch normal geformter und motiler Spermien über der Referenzgrenze der WHO (2010) liegt. Zieht man als Vergleichswert den unteren Grenzwert (5tes Perzentil) für den Anteil normal geformter Spermien, der mit 4% bestimmt wird, heran, so wird deutlich, dass der niedrigste Anteil von 7% in der eigenen Studie deutlich darüber liegt. Vergleicht man den höchsten Anteil von 99% mit dem von der WHO (2010) festgelegten Anteil von 48% (97,5tes Perzentil), so wird die Abweichung noch deutlicher. Der höchste Anteil motiler Spermien wurde mit 97%

angegeben und liegt über dem Grenzwert der WHO (2010), der mit 81% festgelegt wurde. Deshalb wurden zur Bestimmung der Fertilität zusätzlich Angaben zur Spermienkonzentration herangezogen, da die Abweichungen mit den Referenzwerten der WHO (2010) gering sind. Der Vergleich der eigenen Werte mit den Referenzwerten der WHO ist aber dadurch erschwert, weil es sich bei der WHO Population um fertile Männer handelt, die innerhalb von 12 Monaten eine Schwangerschaft mit einer gesunden Partnerin induziert haben (Cooper et al. 2009). In der eigenen Studie liegen keine Angaben über die time to pregnancy (TTP) und über den Fertilitätsstatus der Ehefrau vor.

Die WHO (2010) führt in ihrem *laboratory manual for the Examination and processing of human semen* Tabellen auf, die zur Identifizierung tolerabler Abweichungen bei der Doppelbestimmung von Spermienparametern Grenzwerte enthalten, die entweder eine Neubestimmung der Parameter erforderlich machen oder die Angabe eines durchschnittlichen Werts erlauben. Solche Methoden der Qualitätskontrolle lassen sich aber in der eigenen Studie auf die Befunde vor 1990 nicht anwenden, so dass im Rahmen dieser Untersuchung eine retrospektive Qualitätskontrolle nicht möglich war.

Es stellt sich ebenfalls die Frage der Vergleichbarkeit der Messergebnisse im Laufe der Untersuchungsjahre. In der vorliegenden Studie wurden Spermiabefunde in die Analyse einbezogen, die sich auf einen Untersuchungszeitraum von 45 Jahren erstrecken. Es ist davon auszugehen, dass sich die Untersuchungsmethoden im Laufe der Jahre geändert haben. Bei der Messung des Ejakulatvolumens sind hinsichtlich der verwendeten Gefäße oder bei der Bestimmung der Spermienzahl hinsichtlich der Weiterentwicklung der Neubauerkammer oder der Einführung sogenannter CASA (Computer-assistierte Samenanalyse) Systeme zur Messung der Spermienmotilität und -morphologie unterschiedlich genaue Messergebnisse denkbar. Ein Vergleich der Meßwerte der Spermienzahl und der Gesamtmotilität mittels mikroskopischer Betrachtung und CASA ergab jedoch vergleichbare Messwerte (Haidl und Krause 1998, S. 81). Hinsichtlich der Bestimmung der Spermienmorphologie ist die Übereinstimmung zwischen CASA und mikroskopischer Betrachtung ebenfalls gut. Zwar wurden die Spermienparameter im gleichen Labor analysiert und nicht etwa Spermiabefunde aus unterschiedlichen Laboren herangezogen. Bei der Bestimmung der Motilität und Morphologie bei lichtmikroskopischer Untersuchung sind die Ergebnisse bei Übung des Untersuchers zwar gut reproduzierbar, die Variabilität der subjektiven Schätzung ist allerdings sehr hoch (Haidl und Krause 1998, S. 78ff). An dieser

Stelle muss jedoch festgehalten werden, dass eine sichere Zuordnung von Befunden zu den einzelnen Methoden nicht möglich ist. Interne Vergleiche im Sinne einer internen Qualitätskontrolle gab es am andrologischen Labor der Universitätshautklinik Marburg erst seit etwa 1990. Eine Korrelation der einzelnen Spermienparameter Gesamtzahl, Konzentration, Motilität und Morphologie ergab statistisch signifikante, aber kleine Zusammenhänge mit dem Untersuchungsjahr für die Spermienkonzentration und die Spermiengesamtzahl. Es konnten keine Unterschiede im Laufe der Untersuchungsjahre für die Morphologie und die Gesamtmotilität festgestellt werden (siehe Abschnitt 4.1.1.5.).

Ein weiteres Merkmal dieser Studie ist, dass nur **ein Messzeitpunkt** vorliegt, d.h. bei Patienten mit mehreren Ejakulatuntersuchungen die Ergebnisse der ersten Ejakulatuntersuchung zur Bestimmung der Fertilität herangezogen wurden. Dahinter steht die Überlegung, mögliche Änderungen der Spermienparameter in Folge therapeutischer Eingriffe (z.B. medikamentöser Behandlung) auszuschließen. Die Diagnosestellung selbst kann aber auch einen Einfluss auf bestimmte Verhaltensweisen der Patienten (z.B. das Rauchverhalten) haben, die wiederum die Spermienqualität beeinflussen können (Tielemans et al. 2002). Die Situation des unerfüllten Kinderwunsches kann ebenfalls ein beträchtlicher Stressor für den Patienten sein und zu Belastungsfolgen führen. Pook et al. (2004) konnten in ihrer Längsschnittuntersuchung zeigen, dass besonders belastete Patienten eine signifikante Abnahme der Spermienkonzentration (durchschnittlich von 45 auf 30 Mio./ml) zeigten, bei den geringer belasteten Patienten dagegen keine bedeutsamen Veränderungen der Spermienkonzentration auftraten. Ein Nachteil aber ist, dass intraindividuelle Schwankungen der Ejakulatparameter nicht berücksichtigt werden können. Aufgrund der hohen intraindividuellen biologischen Variation der Spermienparameter werden den Empfehlungen der WHO entsprechend im Rahmen einer Fertilitätsdiagnostik mindestens 2 Spermaproben untersucht. Um eine Abweichung von beispielsweise <40% vom wahren Wert („true homeostatic setting point“) mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% zu erhalten, schlagen Castilla et al. (2006) vor, für die Bestimmung der Gesamtmotilität und der Morphologie zwei, für die Bestimmung der Spermienkonzentration drei Proben zu analysieren.

Darüber hinaus unterliegen Spermienparameter zeitlichen Schwankungen. Es gibt eine Vielzahl von Studien, die den Einfluss des Alters bei Männern auf die Spermienqualität untersucht haben. Die Mehrheit der Studien wurde an fertilen und subfertilen Patienten der Kinderwunschsprechstunde durchgeführt. Kidd et al. (2001) konnten in ihrem

Literaturreview für das Ejakulatvolumen, die Spermienmotilität und die Spermienmorphologie einen altersabhängigen Abstieg feststellen, für die Spermienkonzentration konnten dagegen keine konsistenten Ergebnisse verzeichnet werden. Auch neuere Untersuchungen weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf. Während Winkle et al. (2009) keinen signifikanten Einfluss des Alters auf die Spermienkonzentration, Spermienmotilität und Spermienmorphologie weder in der Gruppe der fertilen noch in der Gruppe der infertilen Männer nachweisen konnten, konnten Brahem et al. (2011) lediglich in der Gruppe der infertilen Männer einen negativen Alterseffekt auf das Ejakulatvolumen und die Spermienvitalität, für die Spermienkonzentration einen positiven Alterseffekt, für die Spermienmotilität und -morphologie keinen signifikanten Effekt des Alters ermitteln. In der Gruppe der fertilen Männer konnte kein Einfluss des Alters auf die Spermienparameter nachgewiesen werden. Neben klinischen Studien an Patienten der Kinderwunschprechstunde gibt es auch Untersuchungen an gesunden fertilen Männern. Ng et al. (2004) konnten an 55 Männern im Alter zwischen 52 und 79 Jahren ein geringeres Ejakulatvolumen und eine geringere Spermiengesamtzahl, einen höheren Anteil nicht normal geformter Spermien und einen geringeren Anteil vitaler Spermien ermitteln, während kein signifikanter Einfluss des Alters auf die Spermienkonzentration verzeichnet werden konnte. Eskenazi et al. (2003) konnten wiederum an 97 gesunden Männern im Alter zwischen 22 und 80 Jahren für alle untersuchten Spermienparameter (Ejakulatvolumen, Spermienkonzentration, -gesamtzahl und -motilität) einen altersabhängigen Rückgang verzeichnen, wobei die größten Effekte des Alters auf die Spermienmotilität, moderate Effekte auf das Ejakulatvolumen und die geringsten Effekte auf die Spermiengesamtzahl und Spermienkonzentration verzeichnet werden konnten. Bei Jung et al. (2002) konnte kein Alterseffekt auf die Spermienkonzentration und Spermiengesamtzahl bei Männern im Alter zwischen 21 und 65 Jahren und bei Hellstrom et al. (2006) bei Männern im Alter ≥ 45 Jahre ermittelt werden. Insgesamt lässt sich festhalten, dass in der Mehrheit der Studien für die Spermienkonzentration, die in der vorliegenden Arbeit zur Bestimmung der Fertilität herangezogen wurde, keine altersabhängigen Effekte ermittelt werden konnten. Die Spermienkonzentration ist ein zeitlich stabiler Parameter.

Unabhängig von altersabhängigen Effekten können Spermienparameter in der reproduktiven Phase des Mannes schwanken. Dies ist daran zu sehen, dass primäre und sekundäre Infertilität mit einem Anteil von etwa 7% bei Männern relativ häufig vorkommt (Nieschlag

2009, 8f.). Es ist zwar davon auszugehen, dass leichte Veränderungen in der Qualität des Ejakulates auftreten können, schwere Formen der Störung sich aber nicht normalisieren. Das bedeutet, dass Männer mit einer schweren Oligozoospermie bzw. azoosperme Männer spontan keine signifikante Verbesserung der Werte erlangen.

In der vorliegenden Untersuchung wurden Männer mit bekannter sekundärer Infertilität aus der Analyse nicht ausgeschlossen. Denn es wurde nicht für alle Patienten auf den Befundblättern oder Spermiogrammen vermerkt, ob es sich um eine primäre oder sekundäre Infertilität handelt. Für die Fragestellung der vorliegenden Studie war auch vielmehr von Bedeutung, ob im Laufe der reproduktiven Phase überhaupt ein leibliches Kind gezeugt wurde. Allerdings muss bei der Betrachtung der Überlebenszeit ab Untersuchung berücksichtigt werden, dass zum Untersuchungszeitpunkt einige Patienten bereits Väter gewesen sind und es sich bei diesen Männern um eine andere Patientenpopulation als bei zum Untersuchungszeitpunkt kinderlosen Männern handelt. Männer mit sekundärer Infertilität können sich hinsichtlich bestimmter Merkmale von Männern mit primärer Infertilität unterscheiden. Sie können sich insbesondere im Gesundheitsverhalten, in der Inanspruchnahme medizinischer Hilfe, im Gesundheitszustand und im Umgang mit der Diagnose einer eingeschränkten Fruchtbarkeit oder der ihrer Partnerin unterscheiden. Die sozialen Folgen ungewollter Kinderlosigkeit auf die Sterblichkeit könnten für Patienten mit primärer und sekundärer Infertilität von unterschiedlicher Bedeutung sein, auch wenn Männer mit primär diagnostizierter Infertilität zu einem früheren Zeitpunkt fruchtbar gewesen sein könnten, ohne dass sie es hätten jemals wissen können, weil erst bei einem konkreten Kinderwunsch eine entsprechende Diagnose gestellt wird.

Prognose

„Ein wichtiges Ziel der Ejakulatuntersuchung ist die Vorhersage der Fertilität des untersuchten Mannes“ (Haidl und Krause 1998, S. 80). Eine weitere Überlegung kann in diesem Zusammenhang angestellt werden, wie gut die einzelnen Spermienparameter Konzentration, Gesamtzahl, Motilität und Morphologie die Fertilität des Mannes vorhersagen. Seit der ersten Veröffentlichung der Referenzwerte für ein gesundes Spermiogramm durch die WHO (1999) hat es zahlreiche Studien gegeben, die die klinische Relevanz der an fertilen Männern ermittelten Referenzwerte in Frage gestellt haben (Ombelet et al. 1997, Menkveld et al. 2001, Guzick et al. 2001, van der Merwe 2005, Nallella

et al. 2006).

In diesen Studien wurden die Spermienparameter fertiler und subfertiler Männer miteinander verglichen und mittels einer sogenannten CART Analyse (classification and regression tree analysis) (Guzick et al. 2001) oder ROC Analyse (receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis) (Ombelet 1997, Guzick et al. 2001, Menkveld et al. 2001, Nallella et al. 2006) die Grenzwerte für die Standardejakulatparameter zur besseren klinischen Diskrimination fertiler und subfertiler Männer neu bestimmt. In den meisten Studien wurde die Morphologie als stärkster Prädiktor männlicher Fertilität bestimmt (Ombelet et al. 1997, Guzick et al. 2001, Menkveld et al. 2001). Die Angaben dieser Studien variieren zwischen 4 und 11% morphologisch normal geformter Spermien (strict criteria) (Ombelet et al. 1997, Menkveld et al. 2001, Nallella et al. 2006). Für die Spermienkonzentration und die Spermienmotilität konnten ebenfalls gute prognostische Werte ermittelt werden. Für die Spermienkonzentration lagen die Grenzwerte zwischen $13,5 \times 10^6/\text{ml}$ und $34 \times 10^6/\text{ml}$ (Ombelet et al. 1997, Nallella et al. 2006) und für die Spermienmotilität zwischen 32 und 57% (Ombelet et al. 1997, Menkveld et al. 2001, Nallella et al. 2006)

Zusätzlich wurden die minimalen Werte, die eine Schwangerschaft noch ermöglichen, neu berechnet. Unter der Annahme einer Prävalenz von 50% männlicher Infertilität (Menkveld et al. 2001) und/oder der Neubestimmung der Referenzwerte am 10ten Perzentil der Werte der fertilen Population (Ombelet et al. 1997, Menkveld et al. 2001) konnten für die einzelnen Spermienparameter weitaus niedrigere Grenzwerte berechnet werden. Für die Spermienmorphologie lagen die Werte zwischen 3 und 5% (Ombelet et al. 1997, Menkveld et al. 2001), für die Spermienkonzentration zwischen $14,3 \times 10^6/\text{ml}$ und $20 \times 10^6/\text{ml}$ (Ombelet et al. 1997) und für die Spermienmotilität zwischen 20 und 28% (Menkveld 20%).

In der vorliegenden Untersuchung korrelieren zwar die einzelnen Spermienparameter Konzentration, Gesamtzahl, Motilität und Morphologie miteinander und mit Ausnahme der Morphologie auch mit der Fekundität (leibliche Kinderzahl/leibliche Kinder vorhanden: ja/nein). Ein Vergleich der eigenen Werte mit den Grenzwerten der genannten Studien ist jedoch dadurch erschwert, weil es in der eigenen Studienpopulation fertile Männer gibt, die kein leibliches Kind gezeugt haben. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei diesen Männern die Ursache für eine Fruchtbarkeitsstörung auf Seiten der Frau vorlag. In den

genannten Studien wurden aber fertile und subfertile Männer aus der Analyse ausgeschlossen, für die bekannt war, dass die Ursache für Fruchtbarkeitsstörungen bei der Frau vorlag. In der vorliegenden Studie liegt aber keine Information über den Fertilitätsstatus der (Ehe)Partnerin zum Untersuchungszeitpunkt vor. Der Anteil kinderloser Männer mit einer Spermienkonzentration von $\geq 15 \times 10^6/\text{ml}$, die nach der WHO (2010) als fertil einzustufen sind, liegt in der eigenen Studienpopulation bei 34,3%. Unterstellt man für diese Männer, dass die Ursache für Kinderlosigkeit bei der Ehefrau lag und schließt man diese Männer - in analoger Vorgehensweise zur Studie von Menkveld et al. 2001, in der Männer in die Analyse eingeschlossen wurden, die nach den damals geltenden Grenzwerten der WHO (1999) eine Spermienkonzentration $< 20 \times 10^6/\text{ml}$ hatten - aus der Analyse aus - so erweist sich die Spermienkonzentration als bester Prädiktor der Fruchtbarkeit (area under curve (AUC) 89,2%), gefolgt von der Spermiengesamtzahl (AUC 86,8%). Der Anteil motiler Spermien (gemessen nach 30 und 120 Minuten) weist ebenfalls einen guten prognostischen Wert (AUC 85,8%) auf. Der Anteil normal geformter Spermien hat den schlechtesten prognostischen Wert (AUC 81,6%). Damit steht das letzte Ergebnis im Widerspruch zu den meisten genannten Studien, die die Morphologie als den Spermienparameter mit dem besten prognostischen Wert für eine Schwangerschaft ermittelt haben (Ombelet 1997, Menkveld 1999, Guzick et al. 2001). Der Befund steht jedoch mit den Ergebnissen der Studie von Nallella et al. (2006) überein, die bei einem Vergleich von 166 infertilen und 56 fertilen Männern (Väter) für die Spermienmorphologie den niedrigsten prognostischen Wert ermittelt haben (AUC 63%), auch wenn dieser berechnete Wert niedriger ist als der in der eigenen Studienpopulation ermittelte Wert (AUC 81,6%).

Trotz des prädiktiven Werts einzelner Spermienparameter für die Fertilität des Mannes, gibt es wenige Studien, die darauf hinweisen, dass die gemeinsame Betrachtung von zwei oder drei Spermienparametern die Fertilisierungskapazität des Mannes besser vorhersagt (Ombelet et al. 1997, Guzick et al. 2001, van der Merwe, 2005). Ombelet et al. (1997) konnten signifikante Unterschiede zwischen fertilen und subfertilen Männern nachweisen, wenn zwei (Motilität und Morphologie) oder alle drei (Spermienkonzentration, Morphologie und Motilität) Spermienparameter gemeinsam betrachtet wurden. Guzick et al. (2001) konnten zeigen, dass das Risiko infertil zu sein, mit der Anzahl abweichender Spermienparameter (Morphologie, Motilität und Konzentration) zunahm. Bei einem abweichenden Spermienparameter war das Risiko zwei- bis dreifach erhöht, bei zwei

abweichenden Spermienparametern war das Risiko infertil zu sein 5 bis 7 höher und bei allen drei abweichenden Spermienparametern 16fach erhöht. Allerdings konnten sie ebenfalls eine signifikante Überlappung der einzelnen Spermienparameter fertiler und subfertiler Männer feststellen. Nallella et al. (2006) konnten ebenfalls eine signifikante Überlappung der Spermienparameter Konzentration und Morphologie zwischen fertilen und infertilen Männern zeigen. Für die Spermienmotilität konnte dagegen ein minimaler Überlappungsbereich ermittelt werden. Sie konnten zeigen, dass die Motilität und Konzentration bessere Prädiktoren männlicher Fertilität als die Morphologie waren. Bei nahezu der Hälfte der fertilen Patienten lag der Anteil normal geformter Spermien unter den Referenzwerten der WHO.

In der vorliegenden Studie wurden zur Bestimmung der Fertilität des Mannes zusätzlich zur Spermienkonzentration als alleinigen Parameter der Fruchtbarkeit alle vier Parameter herangezogen und mittels der Faktorenanalyse die Variable Gesamtfertilität gebildet. Eine externe Validierung der einzelnen Spermienparameter Konzentration, Gesamtzahl, Motilität und Morphologie mit der Fekundität ergab jedoch, dass die Morphologie als einziger Spermienparameter nicht mit der Fekundität, d.h. sowohl mit der Anzahl der leiblichen Kinder als auch mit der leiblichen Vaterschaft korreliert hat. Aus diesem Grund wurde in der eigenen Untersuchung die Morphologie aus der Bildung der Gesamtfertilität ausgeschlossen, obwohl dieser Spermienparameter mit der Konzentration, Gesamtzahl und Motilität nach 30 Minuten gut korreliert hat. Es gibt Studien (s.o.), die die Morphologie als stärksten Prädiktor männlicher Fruchtbarkeit bestimmt haben. Der ursprünglich fehlende Zusammenhang zwischen Morphologie und Fekundität in der eigenen Untersuchung ist darauf zurückzuführen, dass fertile kinderlose Männer in die Analyse eingeschlossen wurden, von denen anzunehmen ist, dass die Ursache für ungewollte Kinderlosigkeit bei der Frau vorlag, d.h. diese Männer durchaus mit einer gesunden Partnerin ein Kind hätten zeugen können. Dies hat zur Folge, dass ein höherer Anteil normal geformter Spermien bei diesen Männern vorlag, diese Männer aber kinderlos geblieben sind. Eine erneute Berechnung der Korrelation der Morphologie mit der Fekundität unter Ausschluß kinderloser Männer mit einer Spermienkonzentration von $\geq 15 \times 10^6/\text{ml}$ aus der Analyse ergab, dass die Morphologie mit der Fekundität korreliert (Kendall-Tau-b=0,221, $p=0,000$). Auch für die übrigen Spermienparameter Gesamtzahl, Konzentration und Motilität konnte nach erneuter Berechnung ein stärkerer Zusammenhang mit der Fekundität ermittelt werden. Wie in der

Studie von Guzick et al. (2001) wurden aber diese Männer aus der Analyse nicht ausgeschlossen, von denen anzunehmen war, dass die Ursache für Infertilität auf Seiten der Frau lag.

Fertilitätsklassen

Um den Einfluss der Spermienparameter auf die Mortalität zu untersuchen, wurden in der vorliegenden Studie Fälle mit einer Spermienkonzentration von 0 Mio./ml gemeinsam mit den oligozoospermen Fällen ($<15 \times 10^6 > 0/\text{ml}$) der Gruppe der subfertilen Fälle ($<15 \times 10^6/\text{ml}$) zugeordnet. Die WHO unterscheidet in Abhängigkeit von der Spermienkonzentration zwischen normozoospermen ($\geq 15 \times 10^6/\text{ml}$), oligozoospermen ($<15 \times 10^6 > 0/\text{ml}$) und azoospermen Männern (0 Mio./ml). Hier schließt sich die Frage an, warum es entgegen dieser trichotomen Gruppierung dennoch sinnvoll sein kann, Männer mit einer Spermienkonzentration von 0 Mio./ml gemeinsam mit oligozoospermen Männern ($<15 \times 10^6 > 0/\text{ml}$) in die Gruppe der subfertilen Fälle aufzunehmen ($<15 \times 10^6/\text{ml}$) und nicht als separate Gruppe zu behandeln. Die Diskrimination zwischen einer Azoospermie und einer schweren Form der Oligozoospermie bzw. Kryptozoospermie ($<2 \times 10^6/\text{ml}$) ist eher willkürlich. Cooper et al. (2006) weisen darauf hin, dass bei einer sehr geringen Spermienkonzentration Zählfehler möglich sind, d.h. Spermien in Proben enthalten sind, wo keine in einer Routineuntersuchung nachgewiesen wurden. Sie konnten auch zeigen, dass in Abhängigkeit vom Volumen der verwendeten Kammer die Anzahl der Spermien zwischen 148 und 370000 variieren kann. Es gibt auch Studien, die belegen, dass der Nachweis einer Azoospermie von der Zentrifugationskraft und/oder -dauer abhängig ist (Lindsay et al. 1995, Jaffe et al. 1998, Corea et al. 2005, Cooper et al. 2006). Jaffe et al. (1998) konnten bei 140 Männern, die in einer Routineanalyse als azoosperm diagnostiziert wurden, nach Zentrifugation des Ejakulates bei 200g nach 10 Minuten bei 18,6% der Männer mit obstruktiver Azoospermie und 22,8% der Männer mit einer nicht obstruktiven Azoospermie Spermien im Pallet nachweisen. Sie konnten auch zeigen, dass bei 41,2% der Männer mit obstruktiver Azoospermie und bei 11,8% der Männer mit nicht obstruktiver Azoospermie Spermien im Sediment auffindbar waren, die in einer anderen Probe nicht nachzuweisen waren. Diese Ergebnisse deuten gleichzeitig auf intraindividuelle Schwankungen der Spermienzahl hin. Lindsay et al. (1995) konnten zeigen, dass bei einer Erhöhung der Zentrifugationskraft von 600 auf 3000g bei 9,8% der als azoosperm diagnostizierten Männer Spermien im Pellet zu finden waren. Corea

et al. (2005) konnten wiederum zeigen, dass bei 12% der Männer, bei denen nach Zentrifugation bei 600g und 10 Minuten keine Spermien gefunden werden konnten, nach einer erneuten Zentrifugation des Pellets bei 1000g und 15 Minuten Spermien zu finden waren. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studien wird deshalb von der WHO (2010) empfohlen, wenn keine Spermien in der Zählkammer bei mikroskopischer Betrachtung in zwei Präparaten gefunden werden können, die Spermaprobe 15 Minuten bei 3000g zu zentrifugieren. Erst dann, wenn keine Spermien im Sediment auffindbar sind, ist die Diagnose „Azoospermie“ zulässig.

Zum anderen handelt es sich unter den Männern mit einer Azoospermie um eine heterogene Patientengruppe. Unter ihnen kann es auch Patienten geben, bei denen keine echte Spermatogenesestörung, sondern eine obstruktive Azoospermie als Folge eines Samenwegverschlusses bei vorhandener Spermatogenese vorliegt (Schwarzer und Sperling 2011). Obstruktionen nehmen einen Anteil von 11% an allen Ursachen für eine Azoospermie ein. Bei 21% sind genetische Störungen (davon entfallen 15% auf das Klinefelter Syndrom), bei 31% maldescended testes, Varikozele und urogenitale Infektionen, bei 15% bösartige Tumore, bei 7% endokrine und andere chronische Erkrankungen und bei 12% idiopathische Azoospermie die Ursachen für eine Azoospermie (Tüttelmann et al. 2010). Grundsätzlich muss aber davon ausgegangen werden, dass es bei allen erworbenen Formen einer Azoospermie unter den azoospermen Patienten Väter geben kann, die bereits vor einer solchen Schädigung ein Kind gezeugt haben. In der eigenen Befragungspopulation lag der Anteil azoospermer Männer, die mindestens ein 1 leibliches Kind gezeugt haben, bei 5,5%. Dies ist von Bedeutung, wenn Kinderlosigkeit per se und die damit einhergehenden direkten negativen Folgen, etwa ein schlechter Lebensstil oder ein schlechtes Gesundheitsverhalten, den Zusammenhang zwischen Fertilität und Mortalität vermitteln.

Qualität der Befragungsdaten

Der Fragebogen wurde vor seinem Einsatz im Feld einem Pretest unterzogen. Es stellt sich trotzdem die Frage nach der Qualität der Befragungsdaten, da eine Validierung mit externen Quellen nicht möglich war. Im Kontext dieser Studie betrifft dies in erster Linie die Genauigkeit der Angaben zur Fekundität (Fragebogen Frage: *„Haben oder hatten Sie eigene leibliche Kinder? Wenn ja, wie viele?“* bzw. *„Hatte Ihr Ehepartner eigene leibliche Kinder? Wenn ja, wie viele?“*, siehe Fragebogen Fälle und Proxy im Anhang A.4.), weil es keine

Register gibt, die eine vollständige Überprüfung erlauben. In gleicher Weise stellt sich die Frage nach der Genauigkeit der Angaben zur Anzahl leiblicher Kinder bei den Proxy. Es gibt Studien, die darauf hinweisen, dass Angaben zu Kindern außerhalb aktueller Haushalte von Männern unvollständig sind (Rendall et al. 1999) und Frauen häufiger über Kinderlosigkeit im höheren Lebensalter berichten als im jüngeren Alter (Murphy 2009). Es gibt aber auch Untersuchungen auf der Basis des Sozioökonomischen Panels (SOEP), die für Männer keine nennenswerten Unterschiede in der Vollständigkeit von Angaben nachweisen konnten (Schmitt 2005).

Ein weiterer Punkt betrifft die **Non Paternity**. Insbesondere bei Fällen mit schwerer wiegenden Fruchtbarkeitsstörungen ist denkbar, dass eine Non Paternity vorgelegen haben kann. Es ist durchaus denkbar, dass Frauen von Männern mit Fruchtbarkeitsstörungen außerehelich schwanger wurden. Sasse et al. (1994) haben für die Schweiz die Häufigkeit von Non Paternity zwischen 0,68 und 0,78% geschätzt (Sasse et al. 1994).

Bei der Befragung alter Menschen ist mit **Selektionseffekten** zu rechnen. Menschen mit schweren gesundheitlichen Beeinträchtigungen werden weniger wahrscheinlich ein hohes Alter erreichen und an der Befragung teilnehmen. Das Gleiche gilt für die Befragung von Proxy bei verstorbenen Fällen. Zum Befragungsbeginn waren 572 Fälle verstorben. Für 263 verstorbene Patienten konnte kein Proxy Interview durchgeführt werden, weil keine potentielle Proxy vorhanden war. Diese Personen konnten folglich bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen Fertilität, Fekundität und Mortalität nicht berücksichtigt werden.

Ein Problem der Selektivität der Daten liegt auch bei Personen vor, die zum Befragungszeitpunkt aktiv gewesen sind, an der Befragung aber nicht teilgenommen haben. Auch hier ist davon auszugehen, dass es sich um Personen mit einem schlechten Gesundheitszustand oder mangelndem Interesse an der Befragung handelt. Eine Analyse zwischen Verweigerern und Teilnehmern an der Befragung ergab keine Unterschiede in der Teilnahmebereitschaft zwischen fertilen und subfertilen Fällen (Chi-Quadrat=0,495, $p=0,482$, Kendall-Tau-b=0,024, $p=0,484$).

Eine weitere Frage stellt sich, inwieweit bei Zielpersonen, die aus gesundheitlichen Gründen nicht in der Lage waren an der Befragung teilzunehmen, sogenannte **Dritte** den Fragebogen ausgefüllt haben. In der Mehrheit der Fälle dürfte es sich aber um Ehefrauen handeln. Da die Fragen im Fragebogen auch an Proxy getestet wurden und von den Ehefrauen zuverlässige

Angaben im Pretest gemacht wurden, stellt sich das Problem der Auskünfte durch Dritte in gleicherweise dar wie bei der Erhebung der Daten in der Proxybefragung.

5.5. Fertilität und Morbidität

Im Rahmen der Befragung wurden neben Angaben zur Reproduktions- und Partnerschaftsbiographie detaillierte Informationen zum Gesundheitszustand und zum Gesundheitsverhalten (Rauchen und Bewegung) ehemaliger Patienten erhoben. Obwohl diese Angaben in der vorliegenden Arbeit bei der Analyse eines möglichen Zusammenhangs zwischen Fertilität und Mortalität keine Berücksichtigung fanden, soll dennoch kurz auf einige methodische Besonderheiten dieser Erhebung und die Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Fertilität und Morbidität eingegangen werden.

Der Gesundheitszustand wurde mittels der sogenannten **SF-12 Skala** erfasst (siehe Frage 1.2. und Items aus Frage 4.1. im Fragebogen Fälle im Anhang A.4.). Bei der SF-12 Skala handelt sich um ein vielfach validiertes, in gesundheitsbezogenen Surveys und in der Medizin zur Befragungen von Patienten etwa zur Bestandsaufnahme, Indikationsstellung, Evaluation und Qualitätssicherung (Bullinger und Morfeld, 2007) vielfach eingesetztes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Hierbei wurde auf die SOEP adaptierte Version der amerikanischen SF-12 Skala zurückgegriffen, die ihrerseits eine Kurzversion der SF-36 Skala ist. Die SF-12 Skala bildet analog zur SF-36 Skala zwei Hauptdimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab, die körperliche (PCS: physical component summary scale) und die psychische Gesundheit (MCS: mental component summary scale), die beide ihrerseits durch 8 Subdimensionen abgebildet werden (Maurischat und Krüger-Bödeker 2004, Bullinger und Morfeld, 2007, Nübling et al. 2006). Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Fertilitätsstatus und dem Gesundheitszustand ehemaliger Patienten der Kinderwunschsprechstunde ermittelt werden. Ein Grund dafür könnte sein, dass tatsächlich kein Zusammenhang besteht oder aber die Stichprobe zu klein war ($n=631$), um einen möglichen Zusammenhang nachweisen zu können. So war es nicht möglich, bei der Analyse eines möglichen Zusammenhangs zwischen Fertilität und dem physischen (PCS) und psychischen (MCS) Gesundheitszustand Angaben über verstorbene Patienten mit in die Analyse einzubeziehen. Bei den Verstorbenen war eine solche Erhebung von vornherein nicht vorgesehen, weil eine Beantwortung durch Proxy entweder nicht möglich bzw. grundsätzlich nicht sinnvoll ist. Die Analyse der beiden Dimensionen von Gesundheit (MCS

und PCS) setzt außerdem vollständige Angaben zu allen 12 Items voraus. Liegt Item-Nonresponse nur für ein Item vor, wird die Person vollständig aus der weiteren Analyse ausgeschlossen (Bullinger und Morfeld, 2007). Denn eine Imputation der Daten ist nicht vorgesehen (Nübling et al. 2006). So konnten von den 631 Personen, die an der Befragung teilgenommen haben, 261 (41,4%) nicht berücksichtigt werden, weil Item-Nonresponse vorlag. Aus diesem Grund kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob die fehlenden Unterschiede auf die Stichprobengröße zurückzuführen sind oder ob sie tatsächlich nicht existieren.

Lediglich die Frage nach dem **allgemeinen Gesundheitszustand** („Wie ist Ihr Gesundheitszustand im Allgemeinen?“ bzw. „Wie war der Gesundheitszustand Ihres Ehepartners im Allgemeinen?“) als ein Item aus der SF-12 Skala wurde für die Befragung von Proxy bestimmt. Es konnten aber auch hier keine Unterschiede zwischen fertilen und subfertilen Männern im allgemeinen Gesundheitszustand unter Berücksichtigung der Fekundität ermittelt werden. Neben dem allgemeinen Gesundheitszustand wurden ebenfalls Angaben zu den häufigsten **chronischen Erkrankungen** und zu Krebserkrankungen erhoben. Die Abfrage erfolgte als Lebenszeitprävalenz, d.h. es wurde für eine Auswahl von Erkrankungen (z.B. Diabetes) gefragt, ob ein Arzt schon irgendwann einmal diese Erkrankung festgestellt hat (siehe Frage 2.1. im Fragebogen Fälle und Fragebogen Proxy im Anhang A.4.).

Aufbauend auf den Angaben zur Lebenszeitprävalenz chronischer Erkrankungen wurde ein summatives Mass, ein sogenannter **Charlson Comorbidity Index (CCI)** gebildet, der die Krankheitslast abbildet (Charlson et al. 1987). Der CCI wird ebenfalls häufig in klinischen Studien zur Schätzung der Überlebensraten von Patienten verwendet (Briganti et al. 2012, Birim et al. 2005, Wang et al. 2007). Es konnten ebenfalls keine Unterschiede zwischen fertilen und subfertilen Fällen in Bezug auf den Charlson Comorbidity Index (CCI) ermittelt werden. Im Gegensatz zu den beiden Dimensionen PCS und MCS der SF-12 Skala wurden hier auch Angaben von den verstorbenen Patienten aus dem Proxy Interview verwendet. Der CCI wird auf der Grundlage ärztlicher Diagnosen gebildet (ICD-10) und regelmäßig den Änderungen im Klassifikationssystem angepasst (Quan et al. 2005, Sundararajan 2004). An dieser Stelle ist jedoch anzumerken, dass bei der Bildung des eigenen CCI nicht ärztliche Diagnosen herangezogen wurden, sondern es sich um Selbstangaben von Patienten bzw. Proxy handelte. Eine Überprüfung der Validität der Selbstangaben mit externen Quellen (ärztlichen Diagnosen) war nicht möglich. Bei den zur Bildung des CCI verwendeten

Erkrankungen handelt es sich aber überwiegend um Erkrankungen, die in populationsbasierten gesundheitsbezogenen Befragungen wie dem Lebenserwartungssurvey (1998) des BIB und dem Bundestelefonsurvey (2003) des RKI standardmäßig erhoben werden.

Angaben zur **psychischen Gesundheit** bzw. zu psychischen Erkrankungen wurden nicht eigens erhoben. Es gibt keine Skalen, die langfristige psychische Effekte ungewollter Kinderlosigkeit auf die Gesundheit messen könnten. Es ist aber davon auszugehen, dass der Einfluss des psychischen Gesundheitszustands auf die Lebensqualität ungewollt kinderloser Paare hoch ist. Es gibt auch Studien, die den Einfluss von Kindern und Kinderlosigkeit auf den Gesundheitszustand im höheren Lebensalter bei Frauen und Männern untersucht haben (Buber und Engelhardt 2008, Hansen et al. 2009, Spence 2008, Umberson et al. 2010). Buber et al. (2008) konnten in ihrer Studie an 15469 Frauen und Männern im Alter zwischen 50 Jahren und älter zeigen, dass insbesondere kinderlose Männer häufiger Symptome einer Depression zeigten, der positive Effekt einer Partnerschaft auf das Wohlbefinden aber stärker als der einer Elternschaft war. Der in dieser Arbeit verwendete MCS als eine Dimension der SF-12 Skala ist nicht gut geeignet, langfristige Effekte ungewollter Kinderlosigkeit auf den psychischen Gesundheitszustand angemessen zu untersuchen. Es ist vielmehr eine Momentaufnahme. Die Fragen beziehen sich auf die letzten 4 Wochen. Hier sind spezielle Instrumente zur Messung von Langzeitfolgen erforderlich.

Bei der Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Fertilität und Morbidität stellt sich grundsätzlich die Frage nach der Richtung eines Zusammenhangs. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass zum Zeitpunkt der Untersuchung bei Patienten die Spermatogenese direkt oder indirekt beeinflussende Störungen, Erkrankungen oder auf diese hinweisende Behandlungen vorlagen, die zu einer gestörten Spermienqualität hätten führen können. Auf diese Weise kann nicht ausgeschlossen werden, dass Störungen der Fruchtbarkeit die Folge einer vorhergehenden Erkrankung waren, die sich später im Leben negativ auf die Morbidität und Mortalität dieser Patienten ausgewirkt haben könnte. In der Vorgängerstudie von Groos et al. (2006) konnten jedoch die Ergebnisse unter Ausschluss von Fällen mit die Spermatogenese negativ beeinflussenden Vorerkrankungen bestätigt, d.h. ein erhöhtes Mortalitätsrisiko subfertiler Fälle im Vergleich zu fertilen Fällen ermittelt werden. Da insbesondere für die späteren Untersuchungsjahrgänge keine Informationen zu Vorerkrankungen vorlagen - in den späteren Untersuchungsjahren wurden die

Anamnesedaten getrennt von SpermioGRAMMdaten erhoben - wurden in der vorliegenden Arbeit Patienten mit bekannten Vorerkrankungen aus der Analyse nicht ausgeschlossen.

Bei der Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Fertilität und Mortalität wären vor allem Erkrankungen von Interesse, die mit einem schlechten Lebensstil assoziiert sind wie z.B. Lebererkrankungen, Atemwegserkrankungen, Stoffwechselerkrankungen und kardiovasuläre Erkrankungen. Aber selbst für diese Erkrankungen ist nicht eindeutig geklärt, ob biologische oder soziale Wirkmechanismen einen möglichen Zusammenhang zwischen Fruchtbarkeitsstörungen und diesen Erkrankungen moderieren.

6. Fazit und Ausblick

An dieser Stelle sollen mögliche Perspektiven für die weitere Forschung und die Praxisrelevanz der Ergebnisse diskutiert werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen biologischer Fruchtbarkeit und Mortalität von Männern unter Berücksichtigung der Fekundität (leibliche Kinder vorhanden: ja/nein) untersucht. Ein Ergebnis dieser Studie ist, dass nur die Kombination gute Spermienparameter und Vaterschaft im Vergleich zu guten Spermienparameter und Kinderlosigkeit zu einer höheren Lebensspanne führt. Umgekehrt aber bei schlechten Spermienparametern eine Vaterschaft nicht zu einer höheren Lebensspanne führt.

Ungewollte Kinderlosigkeit kann negative soziale Auswirkungen auf die Gesundheit bzw. Sterblichkeit haben, indem sie einen schlechten Lebensstil bzw. ein schlechtes Gesundheitsverhalten aufgrund fehlender Effekte sozialer Kontrolle durch Kinder zur Folge hat oder mit einer mangelnden sozialen Unterstützung durch Kinder im späteren Lebensalter einhergeht. Das Wissen um mögliche langfristige Effekte der Kinderlosigkeit auf die Gesundheit bzw. Sterblichkeit kann eine Grundlage für die Entwicklung präventiver Maßnahmen sein, die die Gesundheit auch noch im späteren Lebensalter beeinflussen und für unterschiedliche soziale Bevölkerungs- und Altersgruppen und für Frauen und Männer von unterschiedlicher Relevanz sein könnten. Die USA haben mit der Publikation ihres White Paper „*Outline for a national action plan for the prevention, detection and management of infertility*“¹² der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) vom 07. Mai 2010 die Infertilität zu einem Public Health Problem erklärt und ein breites Spektrum an Maßnahmen zu ihrer Prävention, Erfassung und Handhabung vorgeschlagen. Einer der Ziele des national action plans lautet deshalb:

„To reduce the burden of infertility and impaired fecundity [...] by promoting behaviors that maintain fertility, by promoting prevention, early detection, and treatment of infections [...] and other medical conditions that lead to infertility, and by removing or reducing environmental and occupational threats to fertility“ (Outline for a national action Plan for the prevention, detection and management of infertility (ebd., S. 8).

Ausgangspunkt vieler Maßnahmen sind Daten zur Prävalenz und Inzidenz von

¹² <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/Infertility/PublicHealth.htm>.

Unfruchtbarkeit. Die Datenlage ist aber insbesondere für Männer sehr schlecht. Oftmals liegen Angaben zur Häufigkeit reproduktiver Störungen aus klinischen Studien vor. Diese Daten sind aber nicht auf die Bevölkerung zu verallgemeinern, denn sie stammen aus einer gesundheitlich und sozial selektierten Patientenpopulation. Es ist deshalb wünschenswert, dass Informationen zum Reproduktionsverhalten in bevölkerungsbezogenen Umfragen standardmäßig erhoben werden, insbesondere auch für Männer, um einen besseren Überblick über die reproduktive Gesundheit in einer Bevölkerung zu bekommen. Gemeinsam mit soziodemographischen Merkmalen (Alter, Sozioökonomischer Status) und Lebensstilfaktoren (z.B. Rauchen, Übergewicht), die standardmäßig in Bevölkerungssurveys mit Gesundheitsbezug erhoben werden, ist es möglich soziale Risikofaktoren ungewollter Kinderlosigkeit zu erforschen. Langzeitstudien, die oftmals eine „life course perspective“ bzw. einen biographischen Ansatz verfolgen, sind besonders geeignet, mögliche Selektionseffekte ungewollter Kinderlosigkeit auf die Gesundheit bzw. Sterblichkeit zu untersuchen.

Allerdings dürfte es sich als schwierig erweisen ungewollte Kinderlosigkeit in Bevölkerungsbefragungen zu erfassen. Bis jetzt gibt es nur eine Studie (Gender Generation Survey des Bundesinstituts für Bevölkerungsforschung (BIB)), die detaillierte Angaben zur ungewollten Kinderlosigkeit erhebt. Daneben gibt es Informationen der amtlichen Statistik zu Geburten, die auf Daten basieren, die in den Standesämtern nach der Geburt eines Kindes aufgenommen werden (siehe Mikrozensus 2008). Diese Informationen sind aber nicht vollständig, denn die Angaben beschränken sich auf die in einer aktuellen Ehe geborenen Kinder. Angaben zu Kindern aus einer vorherigen Ehe oder Partnerschaft werden nicht erhoben. Damit liegen keine vollständigen Daten darüber vor, wie viele Kinder eine Frau im reproduktiven Alter geboren hat und wie alt die Mütter bei der Geburt ihrer Kinder waren. Der Mikrozensus (2008) kann diese Lücke auch nicht vollständig schließen. Es werden ausschließlich Angaben über die im Haushalt lebenden Kinder erfragt und es wird nicht zwischen leiblichen und nicht leiblichen Kindern unterschieden. Mit den im Mikrozensus (2008) gewonnenen Daten zu Kinderlosigkeit und Geburten liegen keine Angaben zum reproduktiven Verhalten von Männern vor.

Auf der anderen Seite zeigt die steigende Anzahl reproduktionsmedizinischer Zentren und der Zusammenschluß von aktuell 32 Registern auf europäischer Ebene (European IVF Monitoring Program, EIM) (siehe Deutsches IVF-Register (DIR) Jahrbuch (2011)), dass die

Datensammlung zur Verteilung medizinischer Indikationen immer besser wird und damit ein Monitoring möglicher Ursachen ungewollter Kinderlosigkeit im Zeitverlauf möglich wird. Hier wäre ein Aufbau zentraler Register bzw. die Verknüpfung von Daten aus unterschiedlichen Registern (Mortalitätsregister, Krebsregister, Perinatalregister) mit Daten aus gesundheitsbezogenen Surveys, wie in skandinavischen Ländern seit längerem praktiziert, wünschenswert, um den Zusammenhang zwischen Reproduktion und Gesundheit bzw. Sterblichkeit besser untersuchen zu können.

Die vorliegende Studie ist eine besondere, denn sie verknüpft Angaben zu biologischen Markern der Fruchtbarkeit (Spermabefunde) mit demographischen Angaben zur leiblichen Kinderzahl bzw. leiblichen Vaterschaft. Sie dürfte aber eher eine Ausnahme bleiben. Auch wenn die WHO (1993) populationsbasierte Studien begrüßt, um Referenzwerte zu etablieren, die dann in andrologischen Laboren zur Beurteilung der Fertilität des Mannes herangezogen werden können, sind auf Bevölkerungsebene Erhebungen von biologischen Markern der Fruchtbarkeit (Spermaprobe) nicht oder sehr schwer umzusetzen. Die Teilnahmebereitschaft von gesunden, unselektierten Männern aus der Allgemeinbevölkerung, die bereits eine Schwangerschaft induziert haben, an populationsbasierten Studien ist gering (Ombelet et al. 1997, Tielemans et al. 2002). Die meisten Studien werden deshalb immer noch an Patienten der Kinderwunschsprechstunde durchgeführt.

Neben der Ursachenforschung besteht noch mehr Forschungsbedarf im Bereich der Erforschung möglicher Folgen von Fruchtbarkeitsstörungen auf die Mortalität und Morbidität. Hier könnten weitere Studien zum Zusammenhang zwischen endokrinen und Stoffwechselerkrankungen einen wichtigen Beitrag liefern. Studien zum Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom und Infertilität sind vor allem für Männer voranzutreiben, um insbesondere die Heterogenität pathophysiologischer Mechanismen weiter zu erforschen und damit direkte biologische Mechanismen zu erforschen, die den Zusammenhang zwischen Fertilität und Mortalität bzw. Morbidität vermitteln. Dieses Vorhaben erweist sich ebenfalls als schwierig. Um den Effekt von Fruchtbarkeitsstörungen auf Morbidität bzw. Mortalität untersuchen zu können, ist ein angemessenes Studiendesign wichtig. In klinischen Studien mit Kinderwunschsprechstundepatienten oder in populationsbasierten Studien wäre es daher notwendig, Fälle mit bekannten sich auf die Fertilität negativ auswirkenden Vorerkrankungen aus der Analyse auszuschließen, um den

Effekt der Infertilität besser auf die Morbidität untersuchen zu können. Es gibt zwar eine Vielzahl systemischer und allgemeiner Erkrankungen, die einen Einfluss auf die Hodenfunktion und damit die männliche Fruchtbarkeit haben (wie z.B. Nierenerkrankungen, Lebererkrankungen, maligne Erkrankungen, endokrinologische und Stoffwechselerkrankungen, immunologische Erkrankungen und Infektionskrankheiten) (Sartorius und Handelsman 2009), die Richtung des Zusammenhangs ist aber noch nicht eindeutig geklärt, wie beispielsweise im Falle kardiovaskulärer Erkrankungen. So ist noch nicht geklärt, ob niedrige Testosteronspiegel die Ursache oder die Folge kardiovaskulärer Erkrankungen sind (Haring et al. 2012).

Kinderlosigkeit geht mit Stress bzw. psychischer Belastung einher. Neben medizinischen und sozialen Ursachen von Infertilität ist es ebenfalls von Bedeutung die psychosozialen Folgen ungewollter Kinderlosigkeit auf den Gesundheitszustand bzw. auf das allgemeine Wohlbefinden zu untersuchen mit dem Ziel, die Lebensqualität von Paaren mit Fertilitätsproblemen zu verbessern und alternative Lebensformen zur traditionellen Kernfamilie wie die Adoption oder ein Leben ohne Kinder voranzutreiben und zu etablieren. Dazu gehört auch, das Thema ungewollter Kinderlosigkeit stärker in der Öffentlichkeit zu thematisieren, d.h. über die Häufigkeit, die Ursachen, die Anzeichen und die Folgen der Unfruchtbarkeit zu informieren.

Sowohl die Ergebnisse andrologischer Studien zum Zusammenhang zwischen Ursachen und Fruchtbarkeitsstörungen als auch epidemiologischer und demographischer Studien zum Zusammenhang zwischen Kinderlosigkeit und postreproduktiver Mortalität legen es nahe, dass Männer mit eingeschränkter Fruchtbarkeit sowohl Störungen im Bereich der reproduktiven Gesundheit als auch eine erhöhte postreproduktive Sterblichkeit, vermittelt über soziale Faktoren, haben und damit einer doppelten Belastung ausgesetzt sind. Daraus folgt, dass ungewollte Kinderlosigkeit durch Addition der negativen Einflüsse biologischer Effekte zu den negativen Einflüssen sozialer Effekte langfristige Folgen auf den Gesundheitszustand von Männern haben kann. Diese Mechanismen weiter zu erforschen, den Anteil der Ursachen zu bestimmen, die auf soziale bzw. Lebensstilfaktoren und auf biologische und medizinische Faktoren zurückzuführen sind, bleibt Gegenstand zukünftiger Forschung.

7. Zusammenfassung/Summary

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen biologischer Fruchtbarkeit und der Lebensspanne von Männern unter Berücksichtigung der Reproduktionsbiographie untersucht. Es wurde in einem früheren Projektabschnitt festgestellt, dass schlechte Spermienparameter eine höhere Mortalität vorhersagen (Groos et al. 2006, Seydel 2010). Dies kann ein direkter Effekt sein. Spermatogenese ist ein Marker gewisser Vitalprozesse. Dies kann ein indirekter Effekt sein. Männer mit schlechten Spermienparametern sind seltener Vater und haben deshalb eine höhere Mortalität. Um diese beiden Effekte gegeneinander abgrenzen bzw. untersuchen zu können, wurde nach Spermienparametern und leiblicher Vaterschaft differenziert.

Datengrundlage waren Spermiogramme von Patienten der Kinderwunschsprechstunde der Universitätshautklinik in Marburg der Geburtsjahrgänge 1892 bis 1941 aus den Untersuchungsjahren von 1949 bis 1994. Es liegt ein Untersuchungsbrutto von 2294 Fällen vor. Die Vitalstatuserhebung erfolgte über Einwohnermeldeämter. Zum 31.12.2010 konnte für 1417 ehemalige Patienten der Vitalstatus ermittelt werden. Zusätzlich wurde eine Befragung durchgeführt, um Daten zur Reproduktionsbiographie zu erheben, die in den Akten der Kinderwunschsprechstunde teilweise oder ganz fehlen. Bei den bereits verstorbenen Patienten wurde eine Proxy Befragung mit den Ehefrauen durchgeführt. Für 631 ehemalige Patienten liegen Informationen zur Anzahl leiblicher Kinder und damit Angaben zur leiblicher Vaterschaft vor.

Die Fertilitätsbestimmung erfolgte aufgrund der Angaben zur Spermienkonzentration. Gemäß den WHO Kriterien (2010) wurde zwischen fertilen ($\geq 15 \times 10^6/\text{ml}$) und subfertilen ($< 15 \times 10^6/\text{ml}$) Fällen kategorisiert. Spermienkonzentration und Gesamtfertilität wurden ebenfalls als stetige Variablen in die Analyse des Zusammenhangs zwischen Fertilität und Mortalität einbezogen.

Bei der Betrachtung der gesamten Studienpopulation, d.h. von Fällen mit bekanntem Vitalstatus zum 31.12.2010 und Angaben zur Spermienkonzentration ($n=1417$) konnte mittels semi-parametrischer und parametrischer Verfahren durchgehend ein erhöhtes Mortalitätsrisiko subfertiler Fälle im Vergleich zu fertilen Fällen ab Geburt und ab Untersuchungszeitpunkt ermittelt werden. Die Ergebnisse der Vorgängerstudien von Groos et al. (2006) und Seydel (2010) konnten damit am erweiterten Mortality Follow-Up zum

31.12.2010 nicht nur für die frühe Geburtskohorte, sondern darüber hinaus für alle Altersklassen, auch unter Einschluss azoospermer Fälle in die Analyse und ab Untersuchungszeitpunkt repliziert werden. Im Gegensatz zur Studie von Seydel (2010) konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der Gesamtfertilität und der Überlebenszeit ab Geburt und ab Untersuchung ermittelt werden.

In der Befragungspopulation (n=631) konnte unter statistischer Kontrolle auf die Kovariate Fekundität kein Zusammenhang zwischen Fertilität und Mortalität nachgewiesen werden, weder bei der Betrachtung der Überlebenszeit ab Geburt noch bei der Betrachtung der Überlebenszeit ab Untersuchung. In einer nach Fekundität stratifizierten Analyse konnten im Gesamtvergleich nur mittels eines vollparametrischen Verfahrens bei der Betrachtung der Überlebenszeit ab Untersuchung Unterschiede in der Sterblichkeit zwischen kinderlosen Männern und Vätern in Abhängigkeit vom Fertilitätsstatus und von Spermienkonzentration nachgewiesen werden.

Bei der gruppenspezifischen Betrachtung der Überlebenszeit ab Geburt und ab Untersuchung konnte für kinderlose Männer bei gleich guten Werten der Gesamtfertilität und der Spermienkonzentration wie bei leiblichen Vätern ein erhöhtes Mortalitätsrisiko ermittelt werden. Kein erhöhtes Mortalitätsrisiko konnte dagegen für subfertile kinderlose Männer im Vergleich zu subfertilen Vätern ermittelt werden.

Es konnten jeweils signifikante Interaktionseffekte der Spermienkonzentration und der Gesamtfertilität mit der Fekundität auf die Sterblichkeit ermittelt werden. Allerdings nur bei der Aufnahme der Interaktionsterme in die Analyse ohne die jeweiligen Haupteffekte.

Die vorliegende Studie liefert einen Hinweis, dass ein indirekter (protektiver) Effekt der Fekundität auf die Sterblichkeit nur bei guten Spermienparametern wirksam ist, bei schlechten Spermienparametern kinderlose Männer im Vergleich zu Vätern keine erhöhte Sterblichkeit haben.

Dieser Befund steht im Widerspruch zu den Ergebnissen der Studie von Jensen et al. (2009) als der Einzigen, die bis jetzt zwischen biologischer Fruchtbarkeit und Vaterschaft differenziert und unabhängig von der Kinderzahl ein geringeres Mortalitätsrisiko für Männer mit guten Spermienparametern nachgewiesen hat. Die Studienergebnisse von Jensen et al. (2009) liefern damit einen Hinweis, dass ein direkter Effekt wirksam sein könnte, d.h. die Spermatogenese ein Marker des allgemeinen Gesundheitszustands ist. Es ist

wünschenswert, dass die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung an einem größeren Datensatz repliziert werden. Denn die vorliegende Studie verfügt über eine sehr kleine Stichprobe und die Ergebnisse sind mit Vorsicht zu interpretieren.

Summary

The aim of the current study is to analyse the association between fertility and lifetime mortality in men under consideration of their individual reproductive history data and on the basis of previous investigations (e.g. Groos et al. 2006, Seydel 2010) providing evidence that poor sperm count can predict higher mortality. This can be understood as a direct effect. Spermatogenesis is a marker for the vital status of an organism. This can also be considered an indirect effect. Men with poor sperm count become less frequently fathers and therefore show higher mortality. To investigate both the direct and the indirect effect the current study distinguishes between sperm status and paternity.

The study is based on patients' spermiograms born between 1892 and 1941 who have attended the andrological service at the Hospital of the Philipps University Marburg between 1949 and 1994 resulting in a sample size of 2294 cases. Data of the vital status were gathered through the assistance of the public registration offices. By the end of December 2010 the vital status had been identified for 1417 former patients. Additionally, a survey was carried out in order to collect data on the reproductive history which was only available in parts or missing in the medical records of the andrological service. For already deceased patients a proxy-interview with the spouses was conducted. Comprehensive information on the number of biological children (hence biological fatherhood) could be obtained for 631 cases.

To determine the fertility, patients were classified into two groups depending on their sperm count. According to the criteria (reference values) established in WHO (2010) fertile ($\geq 15 \times 10^6/\text{ml}$) and subfertile ($< 15 \times 10^6/\text{ml}$) men were distinguished. Sperm concentration and overall fertility were included in the analysis as continuous variables in order to investigate the association between fertility and mortality.

The results of semi-parametrical and parametrical tests across the entire study population, namely all cases with known vital status until December 31, 2010 and available information on sperm concentration ($n=1417$), revealed a higher mortality risk for subfertile men compared to fertile men under consideration of the survival time since the date of birth and the date of examination. The results on the extended Mortality Follow-Up until the 31st of December 2010 did not only replicate those found in previous studies by Groos et al. (2006) and Seydel (2010) for the early birth cohorts but also for all age groups and under inclusion

of azoospermic men and the survival time since examination in the analysis. However, contrary to Seydel's study (2010) no association between the overall fertility and the survival time since birth and examination was found.

Furthermore, in consideration of fecundity as possible co-variate no relation was found between fertility and mortality depending on survival time since birth or examination within the population of the survey (n=631). Difference in mortality depending on fertility status and sperm concentration between childless men and fathers were only found in a stratification analysis of the fecundity status and under consideration of survival time since examination in application of full parametric tests.

A group-wise comparison of childless men and fathers with comparable overall fertility and sperm concentration revealed a higher mortality risk for childless men. No elevated mortality risk was determined for subfertile childless men in comparison to subfertile fathers.

A significant interaction was found between sperm concentration and fecundity or alternatively between overall fertility and fecundity on mortality. However, results were only significant when interaction effects were included into the model without the corresponding main effects.

The present study presents evidence for an indirect (protective) effect of fecundity on mortality only in combination with good sperm properties. More specifically, childless men with poor sperm properties did not show higher mortality because of their childlessness.

The results contradict previous findings of a study by Jensen et al. (2009), the only existing study differentiating between fertility and parity. The authors found a direct relationship between mortality and sperm concentration in that mortality decreases amongst men with and without children with increasing sperm concentration as well as increasing percentages of morphologically normal and motile spermatozoa. Thereby, the results of Jensen et al.'s study (2009) indicate a direct relationship between semen quality and mortality so that good semen quality was considered a biomarker of overall health of men. Since the present study is based on a relatively small sample it would be desirable to replicate the results on the basis of a larger dataset in order to verify the results' generalisability.

8. Literaturverzeichnis

Adami, H.O., Bergström, R., Möhner, M., Zatonski, W., Storm, H., Ekbom, A., Tretli, S., Teppo, L., Ziegler, H., Rahu, M., Gurevicius, R., Strengrevics, A. (1994) Testicular cancer in nine northern European countries. *International Journal of Cancer*, 95, 33-38.

Addington-Hall, J. und McPherson, C. (2001): After-Death Interviews with Surrogates/Bereaved Family Members: Some Issues of Validity. *Journal of Pain and Symptom Management*, 22, 784-790.

Addington-Hall, J., McPherson, C. (2001). After-death interviews with surrogates/bereaved family members: Some issues of validity. *Journal of Pain and Symptom Management*, 22, 784-790.

Akre, O. und Richardi, L. (2009) Does a testicular dysgenesis syndrome exist? *Human Reproduction*, 24, 2053-2060.

Alwin, D.F. (2007) *Margins of error. A study of reliability in survey measurements*. New Jersey, John Wiley and Sons, Inc., Hoboken.

Antonucci, T.C., Arjouch, K.J., Janevic, M.R. (2003) The effect of social relations with children on the education-health link in men and women aged 40 and over. *Social Science and Medicine*, 56, 949-960.

Araujo, A.B., Kupelian, V., Page, S.T., Handelsman, D.J., Bremner, W.J. und McKinlay, J.B. (2007) Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. *Archives of Internal Medicine*, 167, 1252-1260.

Backhaus, K., Erichson, B. und Weiber, R. (2010) *Multivariate Analysemethoden. Eine Anwendungsorientierte Einführung*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag.

Barefoot, J.C., Grønbaek, M., Jensen, G., Schnohr, P. und Prescott, E. (2005) Social network diversity and risks of ischemic heart disease and total mortality: findings from Copenhagen City Heart study. *American Journal of Epidemiology*, 161, 960-967.

Barker DJP, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadworths MEJ (1989) Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular diseases. *British Medical Journal*, 298, 564-567.

Bergmann, M. (2011) Spermatogenese. In: Krause, W., Weidner, W., Sperling, H. und Diemer, T. (Hrsg.) *Andrologie: Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane*. Stuttgart New York, Thieme Verlag, 9-14.

Bergström, R., Adami, H.O., Möhner, M., Zatonski, W., Storm, H., Ekbom, A., Tretli, S., Teppo, L., Akre, O. und Hakulinen, T. (1996) Increase in testicular cancer incidence in six European countries: a birth cohort phenomenon. *Journal of the National Cancer Institute*, 88, 727-733.

Birim, Ö., Kappetein, A. P. und Bogers J.J.C. (2005) Charlson comorbidity index as a predictor

of long-term outcome after surgery for nonsmall cell lung cancer. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 28, 759-762.

Blomgren, J., Martikainen, P., Grundy, E. und Koskinen, S. (2012) Marital history 1971-91 and mortality 1991-2004 in England and Wales and Finland. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 66, 30-36.

Bortz, J., Lienert, G.A. und Boehnke, K. (2008) *Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik*. Heidelberg, Springer Medizin Verlag.

Brahem, S., Mehdi, M., Elghezal, H. und Saad, A. (2011) The effects of male aging on semen quality, sperm DNA fragmentation and chromosomal abnormalities in an infertile population. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 28, 425-432.

Brähler, E., Stöbel-Richter, Y., Huinink, J. und Glander, H.J. (2001) Zur Epidemiologie gewollter und ungewollter Kinderlosigkeit in Ost- und Westdeutschland. *Reproduktionsmedizin*, 17, 157-162.

Briganti, A., Spahn, M.S., Joniau, S., Gontero, P., Bianchi, M., Kneitz, B., Chun, F.K.H., Sun, M., Graefen, M., Abdollah, F., Marchioro, G., Frohenberg, D., Giona, S., Frea, B., Karakiewicz, P.I., Montorsi, F., van Poppel, H. und Karnes, R.J. (2012) Impact of Age and Comorbidities on Long-term Survival of Patients with High-risk Prostate Cancer Treated with Radical Prostatectomy: A Multi-institutional Competing-risks Analysis. *European Urology*, 1-9.

Brinkworth, M.H. und Handelsman, D.J. (2009) Umwelt- und arbeitsplatzbedingte Einflüsse auf die männliche Fertilität. In: Nieschlag, E., Behre, H.M. und Nieschlag, S. (Hrsg.) *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Heidelberg, Springer Medizin Verlag, 365-389

Brosius, F. (2011) *SPSS 19*. Heidelberg München Landsberg, Frechen Hamburg, mitp.

Bruckert, E. (1991) How frequent is unintentional childlessness in Germany? *Andrologia*, 23, 245-250.

Buber, I. und Engelhardt, H. (2008) Children's Impact on the mental health of their older mothers and fathers: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe. *European Journal of Aeging*, 5, 31-45.

Bühl, A. (2011) *SPSS 20. Einführung in die moderne Datenanalyse*. München, Pearson.

Bullinger, M. und Morfeld, M. (2007) Der SF-36 Health Survey. In: Schöffski, O. und Graf v.d. Schulenburg, M. (Hrsg.) *Gesundheitsbezogene Evaluationen*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 387-402.

Burns, W.R., Sabanegh, E., Dadar, R., Rein, B. und Agarwal, A. (2010) Is Male Infertility a Forerunner to Cancer? *International Braz J Urol*, 36, 527-536.

Castilla, J.A., Alvarez, C., Aguilar, J., Gonzales-Varea, C., Gonzalvo, M.C. und Martinez, L.

(2006) Influence of analytical and biological variation on the clinical interpretation of seminal parameters. *Human Reproduction*, 21, 847-851.

Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L. und MacKenzie, C.R. (1987) A New Method Of Classifying Prognostic Comorbidity In Longitudinal Studies: Development And Validation. *Journal of Chronic Diseases*, 40, S. 373-383.

Cleves, M., Gould, W., Gutierrez, R. und Marchenko, Y. (2008) An Introduction to Survival Analysis Using STATA. Texas, STATA Press.

Coad, J. (2007) Embryonalentwicklung und fetales Wachstum. In: Coad, J. (Hrsg.) *Anatomie und Physiologie für die Geburtshilfe*, München, Elsevier GmbH, 217-249.

Comhaire, F. und Mahmoud, A. (2006) Implications of Multifactorial Aetiology in the Diagnosis and Management of Male Infertility. In: Schill, W.-B., Comhaire, F.H. und Hargreave (Hrsg.) *Andrology for the Clinician*. Berlin Heidelberg, Springer, 33-35.

Cooper G.S., Baird, D.D., Weinberg, C.R., Epphross, S.A. und Sandler, D.P. (2000). Age at Menopause and Children Patterns in Relation to Mortality. *American Journal of Epidemiology*, 151, 620-623

Cooper, T.G. (2009) Untersuchung des Ejakulates. In: Krause, W., Weidner, W., Sperling, H. und Diemer, T. (Hrsg.) *Andrologie: Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane*. Stuttgart New York, Thieme Verlag.

Cooper, T.G., Hellenkemper, B., Jonckheere, J., Callewaert, N., Grootenhuys, A.J., Kersemaekers, W.M., Leung, A. und Wang, C. (2006) Azoospermia: Virtual Reality or Possible to Quantify? *Journal of Andrology*, 27, 483-490.

Cooper, T.G., Noonan, E., von Eckardstein, S., Auger, J., Baker, H.W.G., Behre, H.M., Haugen, T.B., Kruger, T., Wang, C., Mbizvo, M.T., Vogelsong, K.M., (2009) World Health Organisation reference values for human semen characteristics. *Human Reproduction Update*, 00, 1-15.

Corea, M., Campagnone, J. und Sigma, M. (2005) The diagnosis of azoospermia depends on the force of centrifugation. *Fertility and Sterility*, 83, 920-922.

Deutsches IVF-Register (DIR) Jahrbuch (2011):<http://www.deutsches-ivf-register.de/pdf-downloads/dirjahrbuch2011-d.pdf> (Stand: 05.05.2013)

Dillman, D.A. (1978) *Mail and Telephone Surveys: The Total Design Method*. New York, Wiley.

Dillman, D.A. (2007) *Mail and Internet Surveys. The Tailored Design Method. Update with New Internet, Visual, and Mixed-Mode Guide*. New Jersey, John Wiley and Sons, Inc., Hoboken.

Doblhammer, G. (2000) Reproductive history and mortality later in life: A comparative study of England and Wales and Austria. *Population Studies*, 54, 169-176.

Doblhammer, G. und Oeppen, J. (2003) Reproduction and longevity among the British peerage: the effect of frailty and health selection. *Proceedings of the Royal Society of London/B*, 270, 1541-1547.

Dribe, M. (2004) Long-term effects of childbearing on mortality: Evidence from pre-industrial Sweden. *Population Studies*, 58, 297-310.

Eid, M., Gollwitzer, M. und Schmitt, M. (2011) *Statistik und Forschungsmethoden: Lehrbuch*. Weinheim Basel, Beltz Verlag.

Eskenazi, B., Wyrobek, A.J., Slotter, E., Kidd, S.A., Moore, L., Young, S. und Moore, D. (2003) The association of age and semen quality in healthy men. *Human Reproduction*, 18, 447-454.

Faulbaum, F., Prüfer, P. und Rexroth, M. (2009) *Was ist eine gute Frage? Die systematische Evaluation der Fragequalität*. Wiesbaden, VS Verlag für Sozialwissenschaften.

Feldman, H.A., Longcope, C., Derby, C.A., Johannes, C.B., Araujo, A.B., Coviello, A.D. Bremner, W.J. und McKinlay, J.B. (2002) Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87, 589-598.

Fraser, A., Nelson, S.M., Macdonald-Wallis, C., Cherry, L., Butler, E., Sattar, N. und Lawlor, D.A. (2012) Associations of Pregnancy Complications With Calculated Cardiovascular Disease Risk and Cardiovascular Risk Factors in Middle Age. *The Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Circulation*, 125, 1367-1380.

Friedlander, N.J. (1996) The Relation of Lifetime Reproduction to Survivalship in Women and Men: A Prospective Study. *American Journal of Human Biology*, 8, 771-783.

Fuchs, M. (2009) Item-Nonresponse in einer Befragung von Alten und Hochbetagten. In: Weichbold, M., Bacher, J. und Wolf, C. (Hrsg.) *Umfrageforschung: Herausforderungen und Grenzen*. Wiesbaden, VS Verlag für Sozialwissenschaften, 333-352.

Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 20 Ungewollte Kinderlosigkeit. Robert Koch Institut: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reUzuR53Jx9JI/PDF/27ZIDyKPODMF_5320.pdf (Stand: 05.05.2013)

Gharagozloo, P. und Aitken, R.J. (2011) The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy. *Human Reproduction*, 26, 1628-1640.

Gnoth, C., Godehardt, D., Godehardt, E., Frank-Herrmann, P. und Freundl, G. (2003) Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Human Reproduction*, 18, 1959-1966.

Gnoth, C., Godehardt, E., Frank-Herrmann, P., Friol, K., Tigges, J. und Freundl, G. (2005) Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human Reproduction*, 20, 1144-1147.

Gnoth, C., Godehardt, E., Frank-Herrmann, P., Friol, K., Tigges, J. und Freundl, G. (2004) Zur

Definition und Prävalenz von Subfertilität und Infertilität. *Journal Reproduktionsmedizin und Endokrinologie*, 1, 272-278.

Gnoth, C., Schill, T., Hinney, B. und Freundl, G. (2007) Natürliche Schwangerschaftsraten: Zur Begriffsbestimmung und Prävalenz von Subfertilität und Infertilität. In: Felberbaum, R.E., Bühler, K. und van der Ven, H. (Hrsg.) *Das Deutsche IVF-Register 1996-2006. 10 Jahre Reproduktionsmedizin in Deutschland*, S. 1-7.

Groos, S., Krause, W. und Mueller, U.O. (2006) Men with Subnormal Sperm Counts Live Shorter Lives. *Social Biology*, 53, 46-60.

Grundy, E. und Kravdal, O. (2007) Reproductive History in Late Middle Age among Norwegian Men and Women. *American Journal of Epidemiology*, 167, 271-279.

Grundy, E. und Kravdal, O. (2010) Fertility history and cause-specific mortality: A register-based analysis of complete cohorts of Norwegian women and men. *Social Science and Medicine*, 70, 1847-1857.

Grundy, E. und Tomassini, C. (2005) Fertility history and health in later life: A record linkage study in England and Wales. *Social Science and Medicine*, 61, 217-228.

Grundy, E. und Tomassini, C. (2006) Fatherhood history and later life health and mortality in England and Wales: A record linkage study. *Biodemography and Social Biology*, 53, 189-205.

Grundy, E. und Tomassini, C. (2010) Marital history, health and mortality among older men and women in England and Wales. *BMC Public Health*, 10, 554.

Gunderson, E.P., Jacobs, D.R., Chiang, V., Lewis, C.E., Tsai, A., Quesenberry, C.P. und Sidney, S. Titel. *American Journal of Obstetrics Gynecology*, 201, 177.e1-177.e9.

Guzick, D.S., Overstreet, J.W., Factor-Litvak, P., Brazil, C.K., Nakajima, S.T., Coutifaris, C., Carson, S.A., Cisneros, P., Steinkampf, M.P., Hill, J.A., Xu, D. und Vogel, D.L. (2001) Sperm Morphology, Motility, And Concentration In Fertile And Infertile Men. *The New England Journal of Medicine*, 345, 1388-1393.

Habbema, J.D.F., Collins, J., Leridon, H., Evers, J.L.H., Lunenfeld, B. und te Velde, E.R. (2004) Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. *Human Reproduction*, 19, 1497-1501.

Haidl, G und Krause, W. (1998) Untersuchung des Ejakulates. In: Krause, W. und Weidner, W. (Hrsg.) *Andrologie. Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane*. Stuttgart, Enke Verlag.

Handelsman, D.J. und Dong, Q. (1992) Ontogenic regression: a model of stress and reproduction. In: Sheppard, K., Boublik, J.H. und Funder, L.W. (Hrsg.) *Stress and Reproduction*, 86, New York, Raven Press, 333-345.

Hank, K. (2010) Childbearing history, later-life health, and mortality in Germany. *Population Studies*, 64, 275-291.

Hansen, T., Slagvold, B. und Moum, T. (2009) Childlessness and Psychological Well-Being in Midlife and Old Age: An Examination of Parental Status Effects Across a Range of Outcomes. *Social Indicators Research*, 94, 343-362.

Hardy, R., Lawlor, D.A., Black, S., Mishra, G.D. und Kuh, D. (2008) Age at birth of first child and coronary heart disease risk factors at age 53 years in men and women: British birth cohort study. *Journal of Epidemiology und Community Health*, 63, 99-105.

Hardy, R., Lawlor, D.A., Black, S., Wadsworth, M.E.J und Kuh, D. (2007) Number of children and coronary heart disease risk factors in men and women from a British birth cohort. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 114, 721-730.

Haring, R., Ittermann, T., Volzke, H., Krebs, A., Zygmunt, M., Felix, S.B., Grabe, H.J., Nauck, M. und Wallaschofski, H. (2010a) Prevalence, incidence and risk factors of testosterone deficiency in a population-based cohort of men: results from the study of health in Pomerania. *Aging Male*, 13, 247-257.

Haring, R., Volzke, H., Steveling, A., Krebs, A., Felix, S.B., Schofl, C., Dorr, M., Nauck, M. und Wallaschofski, H. (2010b) Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *European Heart Journal*, 31, 1494-1501.

Haring, R., Xanthakis, V., Coviello, A., Sullivan, L., Bhasin, S., Wallaschofski, H., Murabito, J.M. und Vasan, R.S. (2012) Clinical correlates of sex steroids and gonadotropins in men over the late adulthood: the Framingham Heart Study. *International Journal of Andrology*, 1-8

Harman, S.M., Metter, E.J., Tobin, J.D., Pearson, J. und Blackman, M.R. (2001) Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86, 724-731.

Hellstrom, W.J., Overstreet, J.W., Sikka, S.C., Denne, J., Ahuja, S., Hoover, A.M., Sides, G.D., Cordell, W.H., Harrison, L.M. und Whitaker, J.S. (2006) Semen and sperm reference ranges for men 45 years of age and older. *Journal of Andrology*, 27, 421-428.

Hellstrom, W.J.G., Overstreet, J.W., Sikka, S.C., Denne, J., Ahuja, S., Hoover, A.M., Sides, G.D., Cordell, W.H., Harrison, L.M. und Whitaker, J.S. (2006) Semen and Sperm Reference Ranges for Men 45 Years of Age and Older. *Journal of Andrology*, 27, 421-428.

Hilgers R.-D., Bauer, P. und Scheiber, V. (2006) Einführung in die Medizinische Statistik. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag.

Hotaling, J.M. und Walsh, T.J. (2009) Male infertility: a risk factor for testicular cancer. *Nature Review Urology*, 6, 550-556.

HRS Health And Retirement Study. Sample Sizes and Response Rates 2011, S. 8: <http://hrsonline.isr.umich.edu/sitedocs/sampleresponse.pdf> (Stand: 05.05.2013)

- Hurt, L.S., Ronsmans, C. und Thomas, S.L. (2006) The effect of number of births on women's mortality: Systematic review of the evidence for women who have completed their childbearing. *Population Studies: A Journal of Demography*, 60, 55-71.
- Irvine, D.S. (1998) Epidemiology and aetiology of male infertility. *Human Reproduction*, 13, 33-44.
- Jacobson, B.J., Heuch, I. und Kvale, G. (2003) Age at Natural Menopause and All-Cause Mortality: A 37-Year Follow-up of 19731 Norwegian Women. *American Journal of Epidemiology*, 157, 923-929.
- Jaffe, T.M., Kim, E.D., Hoekstra, T.H. und Lipshultz, L.I. (1998) Sperm Pellet Analysis: A Technique To Detect The Presence Of Sperm In Men Considered To Have Azoospermia By Routine Semen Analysis. *The Journal Of Urology*, 159, 1548-1550.
- Jensen, T.K., Jacobsen, R., Christensen, K., Nielsen, N.C. und Bostofte, E. (2009) Good Semen Quality and Life Expectancy: A Cohort Study of 43277 Men. *American Journal of Epidemiology*, 170, 559-565.
- Jensen, T.K., Jorgensen, N., Askund, C., Carlsen, E., Kristensen, T.S., Holm, M. und Skakkeboek, N.E. (2007) Self-rated health and semen quality among 3457 young Danish men. *Fertility and Sterility*, 88, 1366-1373.
- Jouannet, P., Wang, C., Eustache, F., Kold-Jensen, T. und Auger, J. (2001) Semen quality and male reproductive health: the controversy about human sperm concentration decline. *Acta Pathologica, Microbiologica Et Immunologica Skandinavica*, 109, 333-344.
- Jung, A., Schuppe, H.-C. und Schill, W.-B. (2002) Comparison of semen quality in older and younger men attending an andrology clinic. *Andrologia*, 34, 116-122.
- Juul, S., Karmaus, W. und Olsen, J. (1999) Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden. *Human Reproduction*, 14, 1250-1254.
- Kao, S.-H., Chao, H.-T., Chen, H.-W., Hwang, T.I.S., Liao, T.-L. und Wie, Y.-H. (2008) Increase of oxidative stress in human sperm with lower motility. *Fertility and Sterility*, 89, 1183-1190.
- Kendig, H., Dykstra, P.A., van Gaalen, R.I. und Melkas, T. (2007) Health of Aging Parents and Childless Individuals. *Journal of Family Issues*, 28, 1457-1486.
- Kidd, S.A., Eskenazi, B. und Wyrobek, A.J. (2001) Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertility And Sterility*, 75, 237-248.
- Kington, R., Lillard, L. und Rogowski, J. (1997) Reproductive History, Socioeconomic Status, and Self-Reported Health Status of Women Aged 50 Years or Older. *American Journal of Public Health*, 87, 33-37.
- Kirkwood, T. B. L. und Holliday, R. (1979) The evolution of ageing and longevity. *Proceedings*

of the Royal Society Lond. B, 205, 531-546.

Kirkwood, T.B.L. (1977) Evolution of aging. *Nature*, 270, 301-304.

Kirkwood, T.B.L. und Rose, M.R. (1991) Evolution of senescence: late survival sacrificed for reproduction. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 332, 15-24.

Klein, S. und Porst, R. (2000) Mail Surveys. Ein Literaturbericht. ZUMA-Technischer Bericht, 10, 1-36.

Klein, T. (2008) Soziale Ungleichheit der Mortalität im Lebenslauf. *Public Health Forum*, 16, 9.e1–9.e3

Kleinbaum, D.G. und Klein, M. (2012) *Survival Analysis. A Self-Learning Text*, New York, Dordrecht Heidelberg London, Springer-Verlag.

Knoester, C. und Eggebeen, D.J. (2006) The effects of the Transition to parenthood and subsequent children on men's well-being and social participation. *Journal of Family Issues*, 27, 1532-1560.

Kohler, U. und Kreuter, F. (2012) *Datenanalyse mit STATA. Allgemeine Konzepte der Datenanalyse und ihre praktische Anwendung*. München Wien, Oldenburg Verlag.

Koskinen, S., Joutsenniemi, K., Martelin, T. und Martikainen, P. (2007) Mortality differences according to living arrangements. *International Journal of Epidemiology*, 36, 1255–1264.

Krause, W. (2011) Störungen der Spermatogenese und der Spermatozoen-Funktionen. In: Krause, W., Weidner, W., Sperling, H. und Diemer, T. (Hrsg.): *Andrologie: Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane*. Stuttgart New York, Thieme Verlag, 161-181.

Krause, W., Weidner, W., Sperling, H. und Diemer, T. (2011) *Andrologie. Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane*. Stuttgart New York, Thieme Verlag.

Kravdal, O. (1995) Is the Relationship between Childbearing and Cancer Incidence due to Biology or Lifestyle? Examples of the Importance of Using Data on Men. *International Journal of Epidemiology*, 24, 477-484.

Kühn, K. und Porst, R. (1999) Befragung alter und sehr alter Menschen: Besonderheiten, Schwierigkeiten und methodische Konsequenzen. ZUMA-Arbeitsbericht, 03, 1-40.

Kvale, G., Heuch, I. und Steinar, N. (1994) Parity in Relation to Mortality and Cancer Incidence: A Prospective Study of Norwegian Women. *International Journal of Epidemiology*, 23, 691-699.

Laaksonen, D.E., Niskanen, L., Punnonen, K., Nyyssonen, K., Tuomainen, T.P. Valkonen, V.P., Salonen, R. und Salonen, J.T., (2004) Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*, 27, 1036-1041.

Laughlin, G.A., Barrett-Connor, E. und Bergstrom, J. (2008) Low serum testosterone and mortality in older men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93, 68-75.

Lawlor, D.A., Emberson, J.R., Ebrahim, S., Whincup, P.H., Wannamethee, S.G., Walker, M. und Smith, G.D. (2003) Is the Association Between Parity and Coronary Heart Disease Due to Biological Effects of Pregnancy or Adverse Lifestyle Factors Associated With Child-Rearing? Findings From the British Women's Heart and Health Study and the British Regional Heart Study. *Circulation*, 107, 1260-1264.

Le Bourg, E. (2007) Does reproduction decrease longevity in human beings? *Ageing Research Reviews*, 6, 141-149.

Lindsay, K.S., Floyd, I. und Swan, R. (1995) Classification of azoospermic samples. *The Lancet*, 345, 1642

Lummaa, V. (2003) Early Development Conditions and Reproductive Success in Humans: Downstream Effects on Prenatal Famine, Birthweight, and Timing of Birth. *American Journal of Human Biology*, 15, 370-379

Makker, K., Agarwal, A. und Sharma, R. (2009) Oxidative stress und male infertility. *Indian Journal of Medical Research*, 129, 357-367.

Maurischat, C. und Krüger-Bödecker, A. (2004) Analysen zum Strukturmodell des SF-36/SF-12 - eine Übersicht. In: Maurischat C, Morfeld M, Kohlmann T, Bullinger M. (Hrsg.) *Lebensqualität: Nützlichkeit und Psychometrie des Health Survey SF-36/SF-12 in der medizinischen Rehabilitation*, Lengerich, Pabst, 29-48.

McArdle, P.F., Pollin, T.I., O'Connell, J.R., Sorkin, J.D., Agarwala, R., Schäffer, A.A., Streeten, E.A., King, T.M., Shuldiner, A.R. und Mitchell, B.D. (2006) Does Having Children Extend Life Span? A Genealogical Study of Parity and Longevity in the Amish. *The Journals of Gerontology: Series A*, 61, 190-195.

Menkveld, R., Wong, W.Y., Lombard, C.J., Wetzels, A.M.M., Thomas, C.M.G., Merkus, H.M.W.M. und Steegers-Theunissen, P.M. (2001) Semen parameters, including WHO and strict criteria morphology, in a fertile and subfertile population: an effort towards standardization of in-vivo thresholds. *Human Reproduction*, 16, 1165-1171.

Merzenich, H., Zeeb, H. und Blettner, M. (2010) Decreasing sperm quality: a global problem. *BMC Public Health*, 10, 1-5.

Mikrozensus 2008. Neue Daten zur Kinderlosigkeit in Deutschland. Statistisches Bundesamt: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressekonferenzen/2009/Kinderlosigkeit/begleitheft_Kinderlosigkeit.pdf?__blob=publicationFile (Stand: 05.05.2013)

Mondul, A.M., Rodriguez, C., Jacobs, E.J. und Calle, E.E. (2005) Age at Natural Menopause and Cause-specific Mortality. *American Journal of Epidemiology*, 162, 1089-1097.

Mueller, U.O. (2004) Does Late Reproduction Extend the Life Span? Findings from the

European Royalty. *Population and Development Review*, 30, 449-466.

Mueller, U.O. und Bormann, C. (2004) Panel-Erhebungen mit Gesundheitsbezug in Liechtenstein, Österreich und der Schweiz. *ZUMA Nachrichten*, 46, 53-96.

Muller, M., Grobbee, D.E., Lamberts, S.W. und van der Schouw, Y.T. (2005) Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90, 2618-2623.

Murphy, M. (2009) Where have all the children gone? Women's reports of more childlessness at older ages than when they were young in a large-scale continuous household survey in Britain. *Population Studies*, 63, 115-133.

Nallella, K.P., Sharma, R.K., Aziz, N. und Agarwal, A. (2006) Significance of sperm characteristics in the evaluation of male infertility. *Fertility and Sterility*, 85, 629-634.

Negri, L., Benagli, R., Fiamengo, B., Pizzocaro, A., Albani, E. und Levi Setti, P.E. (2008) Cancer Risk in Male Factor-infertility. *Placenta*, 29, 178-183.

Ng, K.K., Donat, R., Chan, L., Lalak, A., Di Pierro, I. und Handelsman, D.J. (2004) Sperm output of older men. *Human Reproduction*, 19, 1811-1815.

Nieschlag, E. (2009) Aufgaben und Ziele der Andrologie. In: Nieschlag, E., Behre, H.M. und Nieschlag, S. (Hrsg.) *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Heidelberg, Springer Medizin Verlag, 3-12.

Nieschlag, E., Behre, H.M., Nieschlag, S. (2009) *Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Heidelberg, Springer Medizin Verlag.

Nübling, M., Andersen, H.H. und Mühlbacher, A. (2006) Entwicklung eines Verfahrens zur Berechnung der körperlichen und psychischen Summenskalen auf Basis der SOEP-Version des SF 12 (Algorithmus) Data Dokumentation 16, DIW Berlin:http://www.diw.de/documents/publikationen/73/diw_01.c.44987.de/diw_datadoc_2006-016.pdf (Stand: 05.05.2013)

Olsen J, Juul S, Basso O (1998). Measuring time to pregnancy. Methodological issues to consider. In: *Human Reproduction*, 13, 1751-1756.

Ombelet, W., Bosmans, E., Janssen, M., Cox, A., Vlasselaer, J., Gyselaers, W., Vandeput, H., Gielen, J., Pollet, H., Maes, M., Steeno, O. und Kruger, T. (1997) Semen parameters in a fertile versus subfertile population: a need for change in the interpretation of semen testing. *Human Reproduction*, 12, 987-993.

Outline for a national action Plan for the prevention, detection and management of infertility, May 7, 2010: <http://www.cdc.gov/art/PDF/NationalActionPlan.pdf> (Stand: 05.05.2013)

Parametric Models: <https://files.nyu.edu/mrg217/public/parametric.pdf>

Pook, M., Tuschen-Caffier, B. und Krause, W. (2004) Is infertility a risk factor for impaired male fertility? *Human Reproduction*, 19, 954-959.

Porst, R. (2001) Wie man die Rücklaufquote bei postalischen Befragungen erhöht. ZUMA How-to-Reihe, Nr. 09.

Porst, R. (2008) Fragebogen. Ein Arbeitsbuch. Wiesbaden, VS Verlag für Sozialwissenschaften.

Quan, H., Sundararajan, V., Halfon, P., Fong, A., Burnand, B., Luthi, J.-C., Saunders, L.S., Beck, C.A., Feasby, T.E. und Ghali, W.A. (2005) Coding Algorithms for Defining Comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 Administrative Data. *Medical Care*, 43, 1130-1139.

Rendall, M., Clarke, S.L., Peters, H.E., Ranjit, N. und Verropoulou, G. (1999) Incomplete reporting of men's fertility in the United States and Britain: a research note. *Demography*, 36, 135-144.

Rendall, M.S., Weden, M.M., Favreault, M.M. und Waldron H (2011) The Protective Effect of Marriage for Survival: A Review and Update. *Demography*, 48, 481-506.

Reuband, K.H. (2006) Postalische Befragungen alter Menschen Kooperationsverhalten, Beantwortungsstrategien und Qualität der Antworten. *ZA-Information/Zentralarchiv für Empirische Sozialforschung*, 59, 100-127.

Ringbäck Weitoft, G., Burström, B.O. und Rosen, M. (2004) Premature Mortality among lone fathers and childless men. *Social Science and Medicine* 59, 1449-1459.

Saleh, R.A., und Agarwal, A. (2002) Oxidative Stress and Male Infertility: From Research Bench to Clinical Practice. *Journal of Andrology*, 23, 737-752.

Sallmén, M., Sandler, D.P., Hoppin, J.A., Blair, A. und Baird, D.D. (2006) Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiology*, 17, 520-523.

Sasse, G., Müller, H., Chakraborty, R. und Ott, J. (1994) Estimating the frequency of nonpaternity in Switzerland. *Human Heredity*, 44, 337-343.

Satorius, G.A. und Handelsman, D.J. (2009) Hypogonadismus und Infertilität bei systemischen Erkrankungen. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (Hrsg.) *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Heidelberg, Springer Medizin Verlag, 339-364.

Sattar, N. und Greer, I.A. (2002) Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *British Medical Journal*, 325, 157-160.

Schill, W.-B., Comhaire, F.H. und Hargreave, T.B. (2006) *Andrology for the Clinician*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag.

Schmidt, L. und Münster, K. (1995) Infertility, involuntary infecundity, and the seeking of

medical advice in industrialized countries 1970-1992: a review of concepts, measurements and results. *Human Reproduction*, 10, 1407-1418.

Schmitt, C. (2005) Kinderlosigkeit bei Männern. In: Tölke, A. und Hank, K. (Hrsg.), *Männer - Das vernachlässigte Geschlecht in der Familienforschung*, ZfF-Supplement 4., Wiesbaden, VS Verlag für Sozialwissenschaften, 18-43.

Schubert, M und Jockenhövel, F. (2011) Testosteron und das metabolische Syndrom. In: Krause, W., Weidner, W., Sperling, H. und Diemer, T. (Hrsg.) *Andrologie: Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane*. Stuttgart New York, Thieme Verlag, 257-261.

Schwarz, N., Park, D.C., Knäuper, B. und Seymour, S. (1998) *Cognition, Aging, and Self-Reports*. Washington, DC, Psychology Press.

Schwarzer, J.U. und Sperling, H. (2011) Obstruktive Azoospermie und zentraler Verschluss (2011). *Andrologie. Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane*. Georg Thieme Verlag.

Seydel, H. (2010) *Überlebenszeit und Todesursachen fertiler und subfertiler Männer*. Diss. Philipps-Universität Marburg.

Sharma, R.K., Pasqualotto, F.F., Nelson, D.R., Thomas, A.J. und Agarwal, A. (1999) The reactive oxygen species - total antioxidant capacity score is a new measure of oxidative stress to predict male infertility. *Human Reproduction*, 14, 2801-2807.

Shor, E., Roelfs, D.J., Curreli, M., Clemow, L., Burg, M.M. und Schwartz J (2012) Widowhood and Mortality: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Demography*, 49, 575-606.

Shores, M.M., Matsumoto, A.M., Sloan, K.L. und Kivlahan, D.R. (2006) Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Archives of Internal Medicine*, 166, 1660-1665.

Shores, M.M., Matsumoto, A.M., Sloan, K.L. und Kivlahan, D.R., (2006) Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Archives of Internal Medicine*, 166, 1660-1665.

Sigle-Rushton, W. (2005) Young Fatherhood and subsequent disadvantage in the United Kingdom. *Journal of Marriage and the Family*, 67, 735-753.

Skakkebak, N.E. (2004) Testicular dysgenesis syndrome: new epidemiological evidence. *International Journal of Andrology*, 27, 189-191.

Skakkebak, N.E., Rajpert-De Meyts, E. und Main, K.M. (2001) Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human Reproduction*, 16, 972-978.

Skilton, M.R., Bonnet, F., Begg, L.M., Juonala, M., Kähönen, M., Lehtimäki, T., Viikari, J.S.A. und Raitakari, O.T. (2012). *Stroke*, 41, 1332-1337.

Skilton, M.R., Serusclat, A., Begg, L.M., Moulin, P. und Bonnet, F. (2009) Parity and Carotid Atherosclerosis in men and Women. *Insights Into the Roles of Childbearing and Child-*

Rearing. *Stroke*, 40, 1152-1157.

Snick, H.K.A., Snick, T.S., Evers, J.L.H. und Collins, J.A. (1997) The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Wlacheren primary care study. *Human Reproduction*, 12, 1582-1588.

Snowdon, D.A., Kane, R.L., Beeson, W.L., Burke, G.L., Sprafka, J.M., Potter, J., Iso, H., Jacobs, D.R. Jr. und Phillips, R.L. (1989) Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? *American Journal of Public Health*, 79, 709-714.

Snyder, P.J. (2008) Decreasing testosterone with increasing age: more factors, more questions. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93, 2477-2478.

Spence, N.J. (2008) The Long-Term Consequences of Childbearing: Physical and Psychological Well-Being of Mothers in Later Life. *Research on Aging*, 30, 722-751.

Spira, A. (1998) The use of fecundability in epidemiological surveys. *Human Reproduction*, 13, S. 1753-1756.

Stadtmüller, S. und Porst, R. (2001) Zum Einsatz von Incentives bei postalischen Befragungen. *ZUMA How-to-Reihe*, Nr. 14.

Stelatto, R.K., Feldman, H.A., Hamdy, O., Horton, E.S. und McKinlay, J.B. (2000) Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: a prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care*, 23, 490-494.

Sudman, S., Bradburn, N.M. und Schwarz, N. (1996) Thinking about answers. The application of cognitive processes to survey methodology, San Francisco, Jossey-Bass.

Sundararajan, V., Henderson, T., Perry, C., Muggivan, A. Quan, H. und Ghali, W.A. (2004) New ICD-10 version of the Charlson Comorbidity Index predicted in-hospital mortality. *Journal of Clinical Epidemiology*, 57, 1288-1294.

Svatberg, J., Midtby, M., Bonna, K.H., Sundsfjord, J., Joakimsen, R.M. und Jorde, R. (2003) The association of age, lifestyle factors and chronic disease with testosterone in men: the Tromso Study. *European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies*, 149, 145-152.

Swamy, G.K., Ostbye, T. und Skjærven, R. (2008) Association of preterm birth with long-term survival, reproduction, and next generation preterm birth. *Journal of the American Medical Association*, 299, 1429-1436.

Swan, S.H., Elkin, E.P. und Fensterl, L. (2000) The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environmental Health Perspectives*, 108, 961-966.

Tarin, J.J., Vidal, E., Perez-Hoyos, S., Cano, A. und Balasch J. (2001) Delayed motherhood increases the probability of sons to be infertile. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*,

18, 650-654.

Templeton, A.A. (1992) The epidemiology of infertility. In: Templeton, A.A. und Drife, J.O. (Hrsg.) Infertility. London, Springer Verlag, 23-32.

Templeton, A.A. (1995) Infertility - Epidemiology, Aetiology and Effective Management. Health Bulletin, 53, 294-298.

Tielemans, E., Burdorf, A., te Velde, E., Weber, R., van Kooij, R. und Heederik, D. (2002) Sources of Bias in Studies among Infertility Clients. American Journal of Epidemiology, 156, 86-92.

Travison, T.G, Araujo, A.B., Kupelian, V., O'Donnell, A.B. und McKinlay, J.B. (2007a) The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 92, 549-555.

Tremellen, K. (2008) Oxidative stress and male infertility - a clinical perspective. Human Reproduction Update, 14, 243-258.

Tüttelmann, E. und Nieschlag, E. (2009) Nosologie andrologischer Krankheitsbilder. In: Krause, W., Weidner, W., Sperling, H. und Diemer, T. (Hrsg.) Andrologie: Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane. Stuttgart New York, Thieme Verlag, 89-96.

Tüttelmann, F., Werny, F., Cooper T.G., Kliesch, S., Simoni, M. und Nieschlag, E. (2010) Clinical experience with azoospermia: aetiology and chances for spermatozoa detection upon biopsy. International Journal of Andrology, 34, 291-298.

Umberson, D., Pudrovska, T. und Reczek, C. (2010) Parenthood, Childlessness, and Well-Being: A Life Course Perspective. Journal of Marriage and Family, 72, 612-629.

van der Merwe, F.H., Kruger, T.F., Oehninger, S.C. und Lombard, C.J. (2005) The Use of Semen Parameters to Identify the Subfertile Male in the General Population. Gynecologic and Obstetric Investigation, 59, 86-91.

Vittinghoff, E., Glidden, D.V., Shiboski, S.C. und McCulloch, C.E. (2004) Statistics for Biology and Health. Regression Methods in Biostatistics. Linear, Logistic, Survival, and Repeated Measures Models. San Francisco, CA, Springer-Verlag.

Walsh, T.J., Croughan, M.S., Schembri, M., Chan, J.M. und Turek, P.J. (2009) Increased Risk of Testicular Germ Cell Cancer Among Infertile Men. Archives of Internal Medicine, 32, 351-356.

Wang, H.-Y., Chew, G., Kung, C.-T., Chung, K.-J und Lee, W.-H. (2007) The use of Charlson Comorbidity Index for Patients Revisiting the Emergency Department within 72 Hours. Chang Gung Medical Journal, 30, 437-444.

Weinbauer, G.F., Luetjens, C.M., Simoni, M. und Nieschlag, E. (2009) Physiologie der Hodenfunktion. In: Nieschlag, E., Behre, H.M. und Nieschlag, S. (Hrsg.) Andrologie:

Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. Heidelberg, Springer Medizin Verlag, 15-61.

Westendorp, R.G.L. und Kirkwood, T.B.L. (1998) Human longevity at the cost of reproductive success. *Nature* 396, 743-746.

Westerman, R. (2011) Die Messung des Einflusses von Heterogenität bei der Überlebenszeitanalyse von fertilen und subfertilen Männern. Diss. Philipps-Universität Marburg.

WHO 1999. Laboratory manual for the Examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction, 4th ed. Cambridge University Press.

WHO 2010. Laboratory manual for the Examination and processing of human semen, 5th ed. WHO Press.

Winkle, T., Rosenbusch, B., Gagsteiger, F., Paiss, T. und Zoller, N. (2009) The correlation between male age, sperm quality and sperm DNA fragmentation in 320 men attending a fertility center. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 26, 41-46.

Wolf, C. und Lüttinger, P. (2009) Verteilung von Proxy-Interviews im deutschen Mikrozensus. In: Weichbold, M., Bacher, J. und Wolf, C. (Hrsg.) *Umfrageforschung: Herausforderungen und Grenzen*. Wiesbaden, VS Verlag für Sozialwissenschaften, 395-414.

Woolf, P.D., Hamill, R.W., McDonald, J.V., Lee, L.A. und Kelly, M. (1985) Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 60, 444-450.

Yeap, B.B. (2009) Are declining testosterone levels a major risk factor for ill health in aging men? *International Journal of Impotence Research*, 21, 24-36.

Yi, Z. und Vaupel, J.W. (2004) Association of late bearing with healthy longevity among the oldest-old in China. *Population Studies* 58, 37-53.

Zitzmann, M. (2009) Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nature Reviews Endocrinology*, 5, 673-681.

9. Anhang

A.1. Methodenbericht einer Befragung

1.1.1. Befragungen mit Gesundheitsbezug

Die eigene Fragebogenentwicklung beruhte auf unterschiedlichen Items, die in anderen gesundheitsbezogener Surveys bereits zur Anwendung kamen. Einen guten Überblick zum Thema Befragungen mit Gesundheitsbezug geben Mueller und Bormann (2004). Das Entscheidungskriterium für die Auswahl ergab sich aus dem Forschungsinteresse der vorliegenden Arbeit, welches im thematischen Spektrum gemeinsamer Inhalte auch in anderen Studien (Surveys) verfolgt wurde. D.h. bei der Entwicklung des Fragebogens wurde einerseits auf Items zurückgegriffen, die sich bereits in anderen Gesundheitssurveys als Variablen zur Beschreibung und Analyse gesundheitsbezogener Fragestellungen bewährt haben (z.B. die SOEP-adaptierte SF-12 Skala zur Messung der subjektiven Gesundheit). Da aber andererseits kein Vergleich der gewonnenen Ergebnisse mit jenen anderer repräsentativer Befragungen (Replikation) angestrebt war, war eine Festlegung auf bestimmte Frage- und Antwortformate solcher Gesundheitssurveys nicht erforderlich. Zielsetzung war vielmehr in Übereinstimmung mit dem eigenen Forschungsinteresse, dem Befragungsdesign und den Merkmalen der Zielpopulation einen eigenen Fragebogen als Ergebnis eigener Operationalisierungsentscheidungen zu entwickeln, d.h. das Spektrum der Inhalte möglichst optimal in den Fragetext, die Antwortformate und das Layout umzusetzen. Folgende Gesundheitssurveys bzw. deren Fragebögen dienten als Item-Store bei der eigenen Fragebogenentwicklung:

- Lebenserwartungssurvey 1998 des Bundesinstituts für Bevölkerungsforschung (BGS98) (Selbstaussfüllfragebogen)
- Bundestelefonsurvey des Robert Koch Instituts 2003 (GSTel03) (Fragebogen telefonisches Interview)
- Sozio-oekonomisches Panel 2008 (SOEP 2008) (Selbstaussfüllfragebogen)
- Generations and Gender Survey des Bundesinstituts für Bevölkerungsforschung (GGG) (Fragebogen persönliches Interview)
- Deutscher Alterssurvey des Deutschen Zentrums für Altersfragen 1996, 2002, 2008)

(DEAS 1996, 2002, 2008) (Selbstaussfüllfragebogen/Drop-off; Fragebogen persönliches Interview)

- Health Retirement Study 2008 der Universität der University of Michigan (HRS 2008) (Fragebogen „Exit-Interview“/telefonisches Interview)
- Allgemeine Bevölkerungsumfrage der Sozialwissenschaften (ALLBUS 2004) (Fragebogen persönliches Interview)

1.1.2. Befragung alter Menschen

Eine Besonderheit der eigenen Erhebung ist die Befragungspopulation. Es handelt sich um ältere und zum Teil hochbetagte Personen. Empirische Untersuchungen zum Thema Befragung alter Menschen für den deutschsprachigen Raum gibt es nur wenige. Einen guten Überblick über den bisherigen Forschungsstand zu Problemen und Schwierigkeiten bei der Befragung alter und sehr alter Menschen geben Kühn und Porst (1999) in ihrem Literaturbericht und Schwarz et al. 1998.

Ausgangspunkt vieler methodischer Überlegungen zur Befragung alter Menschen ist der Umstand, dass mit zunehmendem Alter die körperlichen Leistungen und die kognitiven und kommunikativen Fähigkeiten zurückgehen. Diese altersabhängigen Veränderungen haben einen Einfluss auf die Aufgaben, die die an einer Befragung teilnehmenden Personen im Allgemeinen erfüllen müssen. Zu diesen Aufgaben gehören die gestellte Frage verstehen, relevante Informationen zum Beantworten der Frage aus dem Gedächtnis abrufen, auf Basis dieser Informationen ein Urteil bilden, dieses Urteil gegebenenfalls „editieren“ und einer Antwortkategorie zuordnen (siehe Sudman et al. 1996, S. 58).

Vor dem Hintergrund dieser altersbedingten körperlichen, kognitiven und kommunikativen Veränderungen stellt sich die Frage, welches Befragungsverfahren für die Befragung alter Menschen am besten geeignet ist. Vor dem Hintergrund der Vor- und Nachteile, die die einzelnen Befragungsverfahren im Allgemeinen und im Hinblick auf die mit dem Alter einhergehenden körperlichen und kognitiven Beeinträchtigungen bieten, gibt es in der Forschungsliteratur auf die Frage, welche Befragungsart bei der Befragung alter Menschen am besten geeignet ist, keine eindeutigen Ergebnisse. Die Debatte wird häufig entlang zwei Diskussionssträngen geführt. Zum einen geht es um die Teilnahmebereitschaft (Unit-Non-Response) und zum anderen um die Datenqualität (Item-Non-Response) (Fuchs, Reuband

2006).¹³ Die bisherigen, zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse zum Thema Befragung alter Menschen weisen auf die Besonderheiten und Probleme dieser Personengruppe hin. Kühn und Porst schlussfolgern, „daß es weniger der Befragungsmodus ist, [...] sondern eher die Art und Weise, wie die Befragung organisiert ist und abläuft“ (Kühn und Porst 1999, S. 33). Die altersabhängigen körperlichen und kognitiven Veränderungen erfordern deshalb ein auf die Untersuchungseinheit abgestimmtes Befragungsdesign (siehe Kühn und Porst, 1999, S. 10). Dieses beinhaltet nicht nur die Entwicklung eines angemessenen Fragebogens, sondern betrifft den gesamten Befragungsprozess, d.h. die Planung und Durchführung einer Befragung. Ein gutes, den Besonderheiten der Befragungspopulation angepasstes Befragungsdesign kann viele Schwierigkeiten, die bei der Befragung älterer und alter Menschen auftreten, kompensieren. Dieses Problem dürfte bei der postalischen Befragung von besonderer Relevanz sein. Aufgrund des Rückgangs körperlicher (insbesondere sensorischer und sensitiver) und kognitiver Fähigkeiten ist zu erwarten, dass das Selbstausfüllen des Fragebogens älteren Befragungspersonen Schwierigkeiten bereiten kann. Optimierung bedeutet hier aber nicht, dass gänzlich eine Einflussnahme auf alle Problembereiche durch besondere methodische Vorkehrungen möglich ist. Das Problem der Anwesenheit Dritter und zu einem gewissen Grad Erinnerungsprobleme können nur bedingt extern kontrolliert werden. Dennoch gilt: Ein guter Fragebogen kann viele Defizite ausgleichen, denn „[...]I]eider sind es oftmals gerade unzureichend ausgearbeitete Instrumente, die bei speziellen Subpopulationen zu ungenauem Datenmaterial führen“ (Kühn und Porst 1999, S. 24).

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse zum Thema Befragung alter Menschen kann festgehalten werden, dass es keine eindeutigen empirisch gesicherten Hinweise gibt, die gegen eine schriftliche bzw. postalische Befragung bei alten Menschen sprechen. Die vorherrschende Skepsis gegenüber postalischen Befragungen wird oft im Zusammenhang mit der niedrigen Rücklaufquote gesehen. Oft wird übersehen, dass dies nicht in der Befragungsart selbst liegt, sondern auf die schlechte Qualität der Erhebungsinstrumente und der Felddurchführung zurückzuführen ist. Neuere Erkenntnisse über Strategien zur erfolgreichen Durchführung postalischer Befragungen liefert Dillman (2007), auf die im

¹³ Da Unit-Nonresponse ein Merkmal der Datenqualität ist, handelt es sich hier mehr um eine analytische als eine inhaltliche Trennung.

Abschnitt 1.1.6. und 1.1.7. noch näher eingegangen wird.

1.1.3. Proxy-Befragung

Im Allgemeinen werden in Umfragen größtenteils Selbstauskünfte erhoben, d.h. eine Person wird selbst zu ihren Merkmalen bzw. Eigenschaften befragt (Eigenangaben). Darüber hinaus wird aber auch die Möglichkeit genutzt, in sogenannten Proxy-Interviews Fremdauskünfte zu erheben, d.h. Angaben zu einer Person werden von einer dritten Person erfragt (Proxy-Angaben). So werden z.B. in Haushaltserhebungen (wie z.B. dem Mikrozensus 2008) oder in anderen sozialwissenschaftlichen Umfragen (wie z.B. dem ALLBUS oder dem SOEP) Angaben über nahe Verwandte, mit denen die befragte Person im Haushalt zusammen lebt oder die außerhalb des Haushalts leben, erhoben. In aller Regel handelt es sich dabei um demographische Merkmale wie z.B. das Geburtsjahr und das Geschlecht der Kinder oder um demographische und sozioökonomische Merkmale des (Ehe-)Partners und der Eltern. Proxy-Interviews werden hier mit dem Ziel eingesetzt, die Erhebungskosten zu reduzieren, weil eine mehrfache Kontaktaufnahme entfällt oder um die Ausschöpfungsquote zu erhöhen, wenn z.B. die zu befragende Person aufgrund von Krankheit nicht auskunftsfähig oder aufgrund längerer Abwesenheit nicht erreichbar ist.

Von Proxy-Interviews sind so genannte Exit-Interviews zu unterscheiden, bei denen es sich ebenfalls um Proxy-Angaben handelt. Diese werden die bei Hinterbliebenen bereits verstorbener Personen erhoben. Exit-Interviews, auch „after death interviews“ genannt, zielen darauf ab, Informationen zum letzten Lebensabschnitt der verstorbenen Person (z.B. zu den Sterbeumständen wie Sterbeort und Todesursache und zum Gesundheitszustand in der letzten Lebensphase) zu ermitteln. Sie werden in der Regel in Panelbefragungen durchgeführt, in denen die gleichen Personen in regelmäßigen zeitlichen Abständen über einen längeren Zeitraum befragt werden, um Veränderungen im zeitlichen Verlauf (z.B. die Entwicklung des Gesundheitszustands) untersuchen zu können. Sollte zum Zeitpunkt der Befragung oder seit dem letzten Befragungszeitpunkt ein Panelmitglied bereits verstorben sein, kommen Exit-Interviews zum Einsatz.

Während Proxy-Interviews in den meisten Bevölkerungsumfragen bereits ein fester Bestandteil des Frageprogramms sind, sind Exit-Interviews bzw. Proxy-Interviews zu verstorbenen Personen in Deutschland noch nicht fest etabliert. Erstmals in Deutschland

hat das Sozioökonomische Panel (SOEP) im Jahr 2009 den Fragebogen „Die verstorbene Person“ als Zusatzfragebogen in die SOEP-Befragung der Panelmitglieder aufgenommen.¹⁴

Der Verstorbenenfragebogen erhebt unter Anderem Informationen über soziodemographische Merkmale der verstorbenen Person (Geschlecht, Geburtsjahr, Sterbealter), die Sterbeumstände (Sterbeort, Todesursache), den Gesundheitszustand und die Pflegebedürftigkeit im letzten Lebensjahr (d.h. drei Monate vor dem Tod).

Ein weiterer Survey, in dem neben Selbstauskünften Proxy-Interviews und Exit-Interviews zum Einsatz kommen, ist die Health and Retirement Study (HRS) der University of Michigan.¹⁵ Diese Befragung wird seit 1992 in zweijährigen Abständen an einer repräsentativen Stichprobe der amerikanischen Bevölkerung im Alter über 50 Jahre, d.h. an mehr als 26.000 Amerikanern durchgeführt. Dabei handelt es sich um eine Langzeitstudie, in der auch Daten über den Gesundheitszustand der älteren Bevölkerung erhoben werden.¹⁶ Sollte ein Panelmitglied seit dem letzten Befragungszeitpunkt verstorben sein, wird die Mehrheit der Exit-Interviews spätestens 2 Jahre nach seinem Tod mit einer Proxy durchgeführt, die entweder der oder die Ehe(Partner/in) der verstorbenen Person oder andere nahe Familienangehörige wie z.B. Kinder sind (Sample Sizes and Response Rates 2011, S. 8).¹⁷ Ziel eines solchen Interviews ist es unter Anderem Informationen über den Gesundheitszustand der verstorbenen Person in der letzten Lebensphase (d.h. seit dem letzten Interviewzeitpunkt) und die Sterbeumstände zu bekommen (ebd.). Grundlage für die Durchführung eines Proxy- bzw. Exit-Interviews sind jeweils modifizierte Versionen des Fragebogens für die Hauptbefragung der Panelteilnehmer, die eine Auswahl geeigneter Fragen enthalten.¹⁸

1.1.4. Teilnahmebereitschaft

Die Teilnahmebereitschaft am Verstorbenen-Interview des SOEP liegt bei knapp 48%. Die

¹⁴ Zum Methodenbericht der Haupterhebung des SOEP 2009 und zum Fragebogen „Die verstorbene Person“ 2009 siehe http://www.diw.de/de/diw_02.c.238114.de/frageboegen_methodenberichte.html

¹⁵ Zur Homepage der Health Retirement Study (HRS) siehe <http://hrsonline.isr.umich.edu/index.php>

¹⁶ Zum Überblick über das Befragungsprogramm der Health Retirement Study (HRS) siehe <http://hrsonline.isr.umich.edu/index.php?p=qnaires>.

¹⁷ <http://hrsonline.isr.umich.edu/index.php?p=sdesign>

¹⁸ Zum Fragebogen der Health Retirement Study (HRS) 2008 siehe <http://hrsonline.isr.umich.edu/index.php?p=qnaires> (dort unter: Content area Health Status).

Teilnahmebereitschaft an Exit-Interviews in der HRS ist seit ihrer erstmaligen Einführung im Jahr 1994 (2. Welle) bis 2008 mit durchschnittlich 86% der realisierten Interviews sehr hoch. In dem Erhebungszeitraum vom 1998 bis 2008 lag die Teilnahmerate zwischen 84 und 92% (Sample Sizes and Response Rates 2011, S.9). Bis 2008 wurden für verstorbene Panelmitglieder über 9000 Exit-Interviews durchgeführt. Neben Exit-Interviews werden auch Proxy-Interviews für den Fall durchgeführt, dass ein Panelmitglied entweder aus gesundheitlichen Gründen nicht in der Lage ist an der Befragung teilzunehmen oder aber nicht dazu bereit ist, aber sein Einverständnis gibt, dass eine andere Person an seiner Statt die Auskünfte gibt (ebd., S. 11). Seit Beginn der Erhebung im Jahr 1992 ist der Anteil realisierter Proxy-Interviews von 5,1 auf 11,2% im Jahr 2002 angestiegen. Seit 2004 ist der Anteil von 9 auf 6,6% im Jahr 2008 gesunken, was auf den stärkeren Einsatz persönlich-mündlicher Interviews zurückzuführen ist.

Im Zusammenhang mit dem Einsatz von Proxy- bzw. Exit-Interviews stellt sich die Frage, von welchen Faktoren die Teilnahmebereitschaft an einem Interview abhängig ist. Eine Untersuchung auf Grundlage der Daten des SOEP von 2009 ergab, dass die Auskunftquote¹⁹ am Verstorbenen-Interview abhängig von der Beziehung zwischen den von Sterbefällen betroffenen Teilnehmern der Personenbefragung und der verstorbenen Person ist (Methodenbericht SOEP 2009, S. 29). Die höchste Auskunftquote lag mit 92,6% für Ehe-/Lebenspartner vor, gefolgt von der Auskunftquote für verstorbene Kinder mit 47,8%, für sonstige Personen im Haushalt mit 38,3% und für verstorbene Eltern mit 37,9%. Insgesamt lag die Auskunftquote bei 47,7% (ebd.). Ein weiteres Ergebnis dieser Untersuchung ist, dass entsprechend der höheren Lebenserwartung und dem durchschnittlich jüngeren Lebensalter von Frauen in Paarbeziehungen 55% der Angaben zu Sterbefällen von Frauen und 45% von Männern stammen, während es sich bei den verstorbenen Personen bei 55% um Männer und bei 45% um Frauen handelte.

Wolf und Lüttinger (2009) haben auf der Grundlage der Daten des Mikrozensus 2006 untersucht, für welche sozialstrukturellen Merkmale einer Person eine Fremdauskunft, d.h. ein Proxy-Interview wahrscheinlich ist. Bezüglich der Erreichbarkeit und damit der

¹⁹ Die Auskunftquote wurde berechnet als Prozentanteil der Angaben zu Verstorbenen im Verstorbenenfragebogen im Verhältnis zu den Angaben im Personenfragebogen.

Wahrscheinlichkeit eines Proxy-Interviews konnten das Alter, das Geschlecht und die Zusammensetzung eines Haushalts (Zusammenleben mit einem Ehepartner) als wichtige Determinanten ausgemacht werden.

Wolf und Lüttinger (2009) konnten auf Grundlage der Daten des Mikrozensus (2006) erstmals zeigen, dass der Anteil der Proxy-Interviews deutlich mit der Datenerhebungsform variiert. Während der durchschnittliche Anteil an Proxy-Interviews bei 30,8% lag, war dieser mit 43,8% am höchsten bei telefonischen Interviews (CATI) und am niedrigsten bei postalisch-schriftlichen Befragung (20,5%). Bei persönlichem Interview (CAPI) lag der Anteil an Proxy-Interviews bei 32,6%.

1.1.5. Datenqualität

Eine weitere Frage, die sich im Zusammenhang mit dem Einsatz von Proxy-Interviews stellt, ist die Frage nach der Datenqualität von Fremdauskünften, unabhängig davon, ob es sich um Proxy-Angaben von Angehörigen verstorbener oder von Angehörigen gesundheitlich beeinträchtigter Zielpersonen handelt. Es wird angenommen, dass Proxy-Angaben eine geringere Qualität haben als Eigenangaben (Alwin 2006), d.h. es Abweichungen zwischen Selbst- und Fremdanangaben gibt. Hier dürfte aber von Bedeutung sein, welche Art von Informationen in einem Proxy-Interview erhoben wird. Es ist denkbar, dass die Abfrage demographischer Angaben oder von Faktfragen bei nahen Familienangehörigen, z.B. bei Ehepartnern keine allzu großen Abweichungen zu Selbstauskünften aufweist.

Auf der anderen Seite kann aber vermutet werden, dass in Folge eines belastenden Ereignisses, wie z.B. im Falle eines Todes, eine Erinnerungsverzerrung auftreten kann, welche einen Einfluss auf die Validität der gemachten Angaben durch Dritte nehmen kann (Addington und McPherson 2001). Aber auch hier ist denkbar, dass wiederum in Abhängigkeit von der erfragten Information entscheidend ist, wie weit das Ereignis, hier der Sterbefall eines nahen Angehörigen, zurückliegt.

Ein weiteres Problem, welches zu einer Verzerrung der erhobenen Daten führen kann, ist, dass keine Angaben über verstorbene Personen erhoben werden können, die zum Zeitpunkt des Todes alleine gelebt haben und Personen, die mit einem (Ehe-)Partner zusammengelebt haben, in der Stichprobe überrepräsentiert sind.

Unabhängig von den genannten Problemen ist für die eigene Befragung davon auszugehen,

dass bei der Befragung von Proxy die gleichen Effekte (z.B. des Alters) auf die Datenqualität (Item-Nonresponse) zu erwarten sind wie bei der Befragung von Fällen. Die bisherigen Ergebnisse weisen auf günstige Voraussetzungen für die eigene Befragungssituation hin. Ziel ist es bei der Befragung von Fällen so viele Selbstangaben wie möglich zu erhalten. Die Befunde von Wolf und Lüttinger (2009) lassen einen geringen Anteil von Proxy-Interviews bei der Befragung von aktiven Fällen in der eigenen Studienpopulation erwarten. Ein höherer Bildungshintergrund der Befragten weist auf eine hohe Auskunftsbereitschaft hin. Das Alter der Befragten (60+) im Zusammenhang mit dem männlichen Geschlecht und der Erwerbsstatus (Rentner) weisen auf eine hohe Erreichbarkeit hin. Eine Ausnahme ist der Gesundheitszustand, der mit dem Alter der Befragten im Zusammenhang steht. Bei gesundheitlich beeinträchtigten Personen ist davon auszugehen, dass die Wahrscheinlichkeit für ein Proxy-Interview hoch ist. In einem solchen Fall sind Proxy-Angaben eine bessere Alternative zu Eigenangaben und wünschenswert. Da es sich bei den Proxy um Ehefrauen kranker oder verstorbener Fälle handelt, spricht auch das Beziehungsverhältnis für eine gute Teilnahmebereitschaft der Proxy an der Befragung.

1.1.6. Tailored Design Methode

Vor dem Hintergrund des mit dem Alter einhergehenden Rückgangs physischer und kognitiver Fähigkeiten bedürfen die Entwicklung des Fragebogens und die Durchführung der Befragung besonderer Aufmerksamkeit. Die konzeptionelle Grundlage für die Entwicklung des eigenen Fragebogens und für die Planung und Durchführung der eigenen Befragung bildet die auf Dillman (2007) zurückgehende Methode des „Tailored Designs“ (siehe Dillman 2007).²⁰

Ein wesentlicher Unterschied der Tailored Design Methode (TD) zur Total Design Methode (TDM) liegt in der stärkeren Berücksichtigung der gesamten Befragungssituation, d.h. der

²⁰ Dillman hat bereits 1978 in seinem Buch „Mail and Telephone Surveys: The Total Design Method“ eine Vielzahl von Regeln zur Fragebogenentwicklung und Befragungsdurchführung aufgestellt. Zielsetzung war es die ihrerzeits geringe Rücklaufquote bei postalischen Befragungen zu erhöhen und die Qualität der erhobenen Daten zu verbessern. Da diese Empfehlungen in seinem 2007 in der 2. Auflage erschienenen Buch „Mail and Internet Surveys. The Tailored Design Method“ vor dem Hintergrund der neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse vor allem aus der Kognitionsforschung zum Teil übernommen, zum Teil aber erweitert oder relativiert wurden, wurde dieses Buch als Grundlage für die eigene Befragung herangezogen werden.

Population, des Auftraggebers und des Inhalts der Befragung, die ein maßgeschneidertes Befragungsdesign im Unterschied zum „one-size-fits-all approach“ - wie ihn noch die TDM impliziert - erforderlich macht. Die Tailored Design Methode kann demzufolge definiert werden als „a standard set of principles and procedures generally applicable to all surveys [...] but these base elements are shaped further for particular populations, sponsorship, and content“ (Dillman 2007, S. 6f). Diese Methode sieht vor, nicht nur einzelne Aspekte des Befragungsprozesses hinsichtlich möglicher Qualitätsgefährdungen zu identifizieren und so zu gestalten, dass diese möglichst vermieden bzw. vermindert werden, sondern vielmehr diese so miteinander in Einklang zu bringen *„that is most likely to produce the accurate completion and return of a self-administered questionnaire“* (Dillman 2007, S. 13).

Eine zentrale Überlegung der Tailored Design Methode ist, dass Befragungen nicht länger effizient mit nur einer einzigen Befragungsart durchgeführt werden können, sondern vielmehr für jede Befragung ein Datenerhebungsmix (mixed mode) maßgeschneidert werden muss (Dillman 2007, S.217ff).²¹ „Such efforts often introduce the necessity of linking questionnaire design and implementation procedures for self-administered surveys with procedures for interview methods, and that requires tailoring one set of procedures to fit with the other“ (Dillman 2007, S. 218). Der Einsatz eines maßgeschneiderten Methodenmix führt zur Erhöhung der Rücklaufquote, indem zum Einen angemessen auf die Befragungssituation, etwa auf die Präferenzen der Befragten hinsichtlich eines für sie geeigneten Befragungsverfahrens eingegangen werden kann, zum Anderen Schwächen des einen Verfahrens mit einem anderen Verfahren ausgeglichen werden können (Dillman 2007, S. 218).

Postalische Befragungen können auf unterschiedliche Weise mit anderen Befragungsverfahren, etwa dem telefonischen Interview, kombiniert werden. Der Einsatz von mixed-mode surveys ist vor allem dann zu empfehlen, wenn eine Erhebung der gleichen Daten bei unterschiedlichen Personen vorgesehen ist. Dies ist der Fall, wenn Personen, die an einer postalischen Befragung nicht teilgenommen haben, telefonisch befragt werden sollen. Mixed-mode surveys können auch dann eingesetzt werden, wenn ein Verfahren mit

²¹ Dillman (2007) macht für diesen Trend eine Vielzahl von gesellschaftlichen und technologischen Entwicklungen in den letzten 30 Jahren verantwortlich, die den Einsatz von mixed-mode surveys erforderlich machen, um weiterhin hohe Rücklaufquoten zu erzielen.

dem Ziel der Komplettierung der Daten aus einem anderen Verfahren verwendet wird.²² Dies ist der Fall, wenn z.B. telefonische Kontakte mit der Absicht eingesetzt werden, zum Ausfüllen eines vorab postalisch zugesandten Fragebogens zu motivieren. Gleichzeitig können im Rahmen telefonischer Kontakte coverage Fehler minimiert werden, insofern Befragungspersonen aus der Befragung ausgeschlossen werden können, die keine Zielpersonen sind (Dillman 2007, S. 219ff).

1.1.7. Implementation procedures

Das Befragungsdesign hat einen wichtigen Einfluss auf die Teilnahmerate bei postalischen Befragungen. *„The questionnaire is only one element of a well-done survey. Moreover, no matter how well constructed or easy to complete, it is not the main determinat of response to mail or other self-administered surveys. Implementation procedures have much greater influence on response rates“*(Dillman 2007, S. 149). Dillman (2007) nennt insgesamt fünf Maßnahmen, die die Rücklaufquote bei postalischen Befragungen erhöhen: 1. ein benutzerfreundlicher Fragebogen, 2. bis zu fünf Kontaktaufnahmen mit Befragungspersonen, 3. ein frankiertes Rückantwortkuvert, 4. personalisierte Befragungsunterlagen und 5. ein finanzieller Anreiz (ebd. S. 150f). Im Folgenden soll auf diese Maßnahmen näher eingegangen werden und ihre Umsetzbarkeit für die eigene Befragung diskutiert werden.

Kontaktaufnahmen/Nachfassaktionen

Bei Nachfassaktionen handelt es sich um wiederholte Kontakte mit den zu befragenden Personen. Sie zählen zu den effektivsten Maßnahmen zur Erhöhung der Rücklaufquote bei postalischen Befragungen (Dillman 2007, S. 149). Jede zusätzliche Kontaktierung führt zu einer erheblichen Verbesserung der Rücklaufquote. Klein und Porst (2000) stellen die Regel auf, *„daß mit jeder Nachfassaktion ein Anteil des Rücklaufes an der verbliebenen Stichprobe*

²² Neben diesen beiden Möglichkeiten nennt Dillman (2007) noch drei weitere, die im Rahmen der eigenen Erhebung zwar nicht von Bedeutung sind, der Vollständigkeit halber hier aber angeführt werden sollen. Weitere Einsatzgebieten sind demnach: Erhebung von Paneldaten, Erhebung von unterschiedlichen Daten bei gleichen Befragungspersonen im Querschnitt, Erhebung von Vergleichsdaten zwischen unterschiedlichen Populationen.

erzielt wird, der in der Höhe dem Rücklauf beim Erstversand entspricht“ (S. 15). Insbesondere aber auch bei telefonischen Befragungen haben sich mehrfache Nachfassaktionen als teilnahmesteigernd erwiesen. Der Trend in der telefonischen Befragungspraxis geht dahin, potentielle sogenannte „softe“ Verweigerer durch ein „tailoring of the arguments used by interviewers“ (Dillman 2007, S. 154) zur Teilnahme zu bewegen.

Bei der Gestaltung der Kontaktaufnahmen empfiehlt Dillman (2007) für postalisch-schriftliche Befragungen die folgende Vorgehensweise (siehe S. 155f): Die erste Kontaktaufnahme erfolgt in Form eines Vorabankündigungsschreibens („prenotice letter“) einige Tage vor dem eigentlichen Erstversand des Fragebogens. Die zweite Kontaktaufnahme beinhaltet den Erstversand des Fragebogens und erfolgt einige Tage nach dem Versand des Vorabankündigungsschreibens. Die dritte Kontaktaufnahme stellt die erste Nachfassaktion dar und erfolgt einige Tage bis eine Woche nach dem Erstversand des Fragebogens in Form einer Danksagungskarte. Die vierte Kontaktaufnahme stellt die zweite Nachfassaktion dar. Eine bis 3 Wochen nach Versand der Danksagungskarte wird ein Ersatzfragebogen an Non-Responder versandt. Die fünfte Kontaktaufnahme stellt die dritte und letzte Nachfassaktion dar. Sie erfolgt eine Woche nach dem Versand des Ersatzfragebogens und wird in telefonischer Form durchgeführt. Die letzte Kontaktaufnahme unterscheidet sich bewusst von den vorhergehenden in ihrer Art, mit der Zielsetzung: „Adding another contact to a mail implementation system provides one more opportunity to shape the kind of request being made to nonrespondents, and in particular to seek response from individuals under-represented in early questionnaire returns“ (Dillman 2007, S. 154).

Bei der eigenen Befragung wurde bei der Gestaltung der Kontaktaufnahmen in einigen Punkten von der von Dillman (2007) vorgeschlagenen Vorgehensweise abgewichen. Den Empfehlungen Dillmans entsprechend, wurden bei der Befragung mindestens 3 Nachfassaktionen durchgeführt. Aus Kostengründen erfolgten die Nachfassaktionen hauptsächlich in telefonischer Form. Ausnahme bildeten Kontaktaufnahmen mit Befragungspersonen, deren Telefonnummern nicht bekannt waren. Hier erfolgten die Nachfassaktionen in schriftlicher Form. Während sich die Anzahl telefonischer Nachfassaktionen auf 3 und mehr Kontakte belief, beschränkte sie sich bei den schriftlichen Nachfassaktionen auf 3 Kontaktaufnahmen. Auf eine Vorabankündigung der Befragung in Form eines Anschreibens wurde bei der eigenen Befragung verzichtet, da zum einen eine Vorabankündigung in experimentellen Studien nicht eindeutig zu einer signifikanten

Verbesserung der Teilnahmerate führte, d.h. der Effekt nicht ausschließlich auf das Vorgehen als solches, sondern auf die zusätzliche Kontaktaufnahme an sich zurückgeführt werden kann (siehe Dillman 2007, S. 156), zum anderen finanzielle Restriktionen eine Verschiebung zugunsten weiterer Nachfassaktionen als sinnvoller erschienen ließ.²³ Die der Vorabankündigung zugrunde liegende Überlegung der Nutzenmaximierung wurde jedoch mit der gleichen Zielsetzung bei der eigenen Befragung auf eine andere Art der Kontaktaufnahme übertragen. Hier erfolgte nicht einige Tage vor dem Erstversand des Fragebogens eine schriftliche Kontaktaufnahme im Sinne einer Vorabankündigung, sondern 2 bis 3 Tage nach Zustellung der Befragungsunterlagen eine telefonische Kontaktaufnahme mit den potentiellen Befragungspersonen. Diese Vorgehensweise wurde mit der Absicht verfolgt, die Teilnahmebereitschaft an der Befragung durch Motivation der Befragungspersonen zu erhöhen. Auf diese Weise wurde gleichzeitig der von Dillman (2007) empfohlene Einsatz eines „different mode“ hinsichtlich seines positiven Effekts auf die Teilnahmebereitschaft implementiert, insofern nach der ersten schriftlichen Kontaktaufnahme ein telefonischer Kontakt mit den Befragungspersonen erfolgte. „Switching to telephone provides an opportunity to ask whether the recipient of the request has questions about the survey and to respond to these questions“ (Dillman 2007, S. 241). Bei der telefonischen Kontaktaufnahme handelt es sich um eine Maßnahme, die in der methodischen Befragungspraxis nicht üblich ist, die sich aber im Rahmen der eigenen Befragung im Nachhinein als äußerst effektiv hinsichtlich der Steigerung der Teilnahmebereitschaft erwies. Bei Befragungspersonen mit unbekannter Telefonnummer musste von dieser Maßnahme jedoch abgesehen werden. Bei ihnen wurde der Empfehlung Dillmans folgend 10 Tage nach Erstversand der Befragungsunterlagen mit der ersten Nachfassaktion begonnen. Auf den Versand einer „Danksagungskarte“ an alle Befragungspersonen im Rahmen der 1. Nachfassaktion wurde ebenfalls verzichtet²⁴. An

²³ Porst (2001) schlägt vor Vorabankündigungen nur dann zu verwenden, wenn mehrere Nachfassaktionen nicht vorgesehen sind und der Fragebogen im Anschluss daran nur ein einziges Mal versendet werden soll. Bei intensiven Nachfassaktionen kann auf Vorabankündigungen verzichtet werden (Prüfer 2001, S. 6). In diesem Sinne bestand hier Einsparpotential.

²⁴ Dies wird damit begründet, dass bei dieser Vorgehensweise zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmern nicht unterschieden wird, d.h. es wurden Teilnehmer und Nichtteilnehmer angeschrieben. Die Dankeskarte hat die Funktion, denjenigen, die den Fragebogen bereits zurückgesandt haben, zu danken bzw. diejenigen, die den Fragebogen noch nicht zurückgesandt haben, daran zu erinnern ihn auszufüllen und zurückzusenden. Somit bestand auch an dieser Stelle Einsparpotential.

dieser Stelle erfolgte stattdessen der Versand des ersten Erinnerungsschreibens nur an Non-Responder - und zwar an diejenigen mit unbekannter Telefonnummer. Bei Non-Respondern mit bekannter Telefonnummer erfolgte eine telefonische Nachfassaktion.²⁵ Der Versand eines Ersatzfragebogens bei der eigenen Befragung erfolgte optional, d.h. die kompletten Befragungsunterlagen wurden nur dann erneut verschickt, wenn im Rahmen der ersten Nachfassaktion und/oder im Zuge weiterer telefonischer Nachfassaktionen die Befragten (Non-Responder) einen entsprechenden Wunsch signalisierten.²⁶ Eine Ausnahme sind Befragungspersonen, bei denen aufgrund einer unbekannten Telefonnummer eine entsprechende Sondierung nicht möglich war und ein erneuter Versand der Befragungsunterlagen in Anlehnung an die Empfehlungen von Dillman (2007) 10 Tage nach Versand des Erinnerungsschreibens erfolgte. Die Abfolge der fünf aufeinander aufbauenden Kontakte wurde bei der eigenen Befragung insoweit modifiziert, als dass mehrere und vor allem telefonische Nachfassaktionen vorgesehen waren - bei Dillman sind es 3 schriftliche Nachfassaktionen mit Ausnahme der letzten, die eine telefonische Nachfassaktion vorsieht.

Nicht nur hinsichtlich der Gestaltung und der Abfolge der 5 Kontaktaufnahmen wurde eine Anpassung an die eigene Befragungssituation vorgenommen, sondern auch hinsichtlich der zeitlichen Abstände zwischen den einzelnen Kontaktaufnahmen mit den Befragungspersonen. Hier wurde jeweils ein Zeitraum von 10 Tagen zugrunde gelegt (mit Ausnahme der ersten telefonischen Kontaktaufnahme, die 2 bis 3 Tage nach Erstversand der Fragebögen erfolgte). Damit sollte der Tatsache Rechnung getragen werden, dass die Mobilität älterer Menschen eingeschränkt ist und sie mehr Zeit zum Ausfüllen und Zurücksenden des Fragebogens benötigen.

Incentives

Eine weitere effektive Maßnahme zur Erhöhung der Rücklaufquote stellen Incentives dar. Dabei handelt es sich um monetäre oder nicht-monetäre Anreize zur Teilnahme (Porst 2001,

²⁵ Nachfassaktionen können bei postalischen Befragungen in schriftlicher und telefonischer Form erfolgen. Die letzte Möglichkeit setzt voraus, dass Telefonnummern der Studienteilnehmer vorliegen.

²⁶ Die Gründe für eine bisherige Nichtteilnahme waren unterschiedlich: Personen gaben an, die Befragungsunterlagen nicht bekommen zu haben, versehentlich oder absichtlich weggeworfen zu haben, weil sie Sinn der Teilnahme nicht verstanden haben und sich nicht als potentielle Befragungsteilnehmer sahen.

S. 9). Sie sollen nicht als Bezahlung verstanden werden, sondern vielmehr als symbolischer Akt der Entschädigung für die Teilnahme an der Befragung (siehe Dillman 2007, S. 153). Zwar ist die Wirksamkeit vor allem von monetären Incentives in der Forschungsliteratur unbestritten²⁷, dennoch wurde bei der eigenen Befragung aus Kostengründen und ethischen Überlegungen darauf verzichtet.²⁸ Die trotz des Verzichts auf Incentives relativ hohe Rücklaufquote von 73% weist im Nachhinein darauf hin, dass bei dieser Zielgruppe die Relevanz des Themas von ausschlaggebender Bedeutung für die Teilnahme sein könnte.²⁹ In experimentellen Studien konnten insbesondere Themen mit einem hohen Aufmerksamkeitsgrad, d.h. jene die interessant und aktuell sind, als teilnahmesteigernd ausgemacht werden (siehe Klein und Porst 2000, S. 19).

Neben Nachfassaktionen und Incentives kommt der Gestaltung der Befragungsunterlagen ebenfalls eine besondere Bedeutung hinsichtlich der Teilnahme zu, weil „Vorteile und Nutzen einer Teilnahme bei postalischen Befragungen praktisch ausnahmslos durch die zugesandten Befragungsinstrumente vermittelt werden können“ (siehe Porst 2001, S. 1).

Versandkuvert

Zum Versand der Befragungsunterlagen wird empfohlen einen weißen mit Sonderbriefmarke versehenen A4-Umschlag zu verwenden. Um einen seriösen Eindruck zu vermitteln und sich möglichst von anderen Schriftstücken abzuheben, sollte das Versandkuvert das Logo oder eine andere Absenderkennung der absendenden Institution tragen (siehe Porst, 2001, S. 2). Bei der eigenen Befragung wurde dieser Empfehlung nachgegangen, mit der Ausnahme, dass Postwertzeichenstempel aufgrund der Größe der anzuschreibenden Befragungspopulation Sonderbriefmarken vorgezogen wurden. Der verwendete A4-Umschlag zum Versand der Befragungsunterlagen wurde entsprechend mit einem Stempel der Institution (in diesem Fall der Universität) kenntlich gemacht. Eine Personalisierung erfolgte auch auf der

²⁷ Einen guten Überblick zum Thema Incentives bei postalischen Befragungen geben Stadtmüller und Porst (2001).

²⁸ Es ist anzunehmen, dass grundsätzlich bei der Befragung von Patienten ein Versand von monetären Incentives wahrscheinlicher als bei der Befragung von Personen aus der Allgemeinbevölkerung eine Reaktanz auf eine „Bezahlung“ bewirken könnte.

²⁹ Diese Annahme konnte im Rahmen der eigenen Befragung nicht überprüft werden, da keine Fragen zum Grund der Teilnahme an der Befragung im Fragebogen vorgesehen waren.

Empfängerseite im Adressfeld, in dem die zu befragenden Personen persönlich mit „Herr Kurt Mustermann“ bzw. „Frau Antje Mustermann“ adressiert wurden.

Rückantwortkuvert

Eine weitere Maßnahme zur Erhöhung der Rücklaufquote bei postalischen Befragungen ist ein frankiertes Rückantwortkuvert. Damit den Befragungspersonen keine Kosten beim Rückversand des ausgefüllten Fragebogens entstehen, schlägt Dillman vor, den Befragungsunterlagen ein Rückantwortkuvert beizulegen, welches entweder bereits mit Briefmarken versehen ist oder dem Briefmarken beigelegt werden. Im Zusammenhang mit der Reziprozitätstheorie³⁰ favorisiert Dillman (2007) die zweite Option (S. 152). Auch hier wurde aus Kostengründen von der zweiten Option abgewichen. In Anlehnung an die Empfehlung von ZUMA wurde ein mit dem Aufdruck „Gebühr zahlt Empfänger“ versehenes Rückantwortkuvert den Befragungsunterlagen beigelegt. In diesem Fall wird das Rückporto nur für die tatsächlich zurückgesendeten Fragebögen gezahlt (siehe Porst 2001, S. 5f).

Anschreiben

Das Anschreiben sollte ebenfalls bestimmten formalen und inhaltlichen Kriterien entsprechen. Hinsichtlich der Form wurde deshalb in Anlehnung an die Empfehlung von ZUMA (siehe Porst 2001) ein seriöser Briefkopf (hier der Universitätsbriefkopf) und eine in den Text integrierte Anschrift und eine persönliche Anrede („Sehr geehrter Herr Mustermann“ bzw. „Sehr geehrte Frau Mustermann“) verwendet. Des Weiteren wurde die Zielsetzung der Studie erläutert, Informationen über den Durchführenden gegeben, Namen und Telefonnummern und Bürozeiten für Rückfragen angegeben sowie auf eine Zusicherung der Anonymität³¹ hingewiesen. Die Anschreiben wurde handschriftlich unterschrieben. Hinsichtlich des Inhalts wurde darauf geachtet, den Zielpersonen die Wichtigkeit und Sinnhaftigkeit ihrer Teilnahme zu vermitteln, d.h. darzulegen, welche Vorteile bzw. welchen

³⁰ Ein positiver Effekt auf die Rücklaufquote ist zu erwarten, weil durch den Versand der Briefmarken ein Vertrauensvorschuss gegeben wird und weil das Wegwerfen der Briefmarken aufgrund des materiellen Werts erschwert wird.

³¹ In diesem Zusammenhang wurde auf eine Standardformulierung von ZUMA zurückgegriffen, die sich bewährt hat, die da lautet: „Die Teilnahme an unserer Befragung ist selbstverständlich freiwillig. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt“ und auf die ärztliche Schweigepflicht im Umgang mit Daten verwiesen.

Nutzen ihre Teilnahme ihnen selbst oder vergleichbaren Personen bringen könnte.³²

Anschreiben einer anerkannten Autorität

Dem Anschreiben wurde ein weiteres beigelegt, das einer „anerkannten Autorität“. Dabei handelt es sich grundsätzlich um eine Maßnahme, bei denen Dritte als Referenzen eingesetzt werden und welche ebenfalls zur Erhöhung der Teilnahmebereitschaft führt (siehe Porst 2001, S. 2 und 8). Bei der eigenen Befragung war es entsprechend der medizinischen Fragestellung ein Anschreiben eines die damaligen Patienten behandelnden Arztes - Prof. Dr. med. Walter Krause, emeritierter Leiter der Abteilung für Andrologie und Allergologie der Klinik für Dermatologie und Allergologie. In diesem Anschreiben wurde um die Teilnahme gebeten und auf die Wichtigkeit der Teilnahme an der Befragung aus medizinischer Sicht im Detail hingewiesen.

Datenschutzblatt

Ein weiterer Bestandteil der Befragungsunterlagen ist das Datenschutzblatt, welches die Befragungspersonen darüber informiert, wie ihre Angaben verarbeitet, welche Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden und wer für die Einhaltung dieser Sicherheitsvorkehrungen zuständig ist (siehe Porst 2001, S. 5). Auch hier wurde auf ein standardisiertes Datenschutzblatt von ZUMA zurückgegriffen, welches an einigen Stellen lediglich eine Umformulierung bzw. Anpassung des Inhalts an die Situation der postalischen Befragung und die Art des Returnierens des Fragebogens erforderte. Das Datenschutzblatt wurde handschriftlich unterschrieben.

All die genannten Maßnahmen wurden für die Befragung von Fällen und Proxys in gleicherweise umgesetzt. Hinsichtlich ihrer Wirksamkeit ist anzumerken, dass es weniger das isolierte Wirken einer einzelnen Maßnahme, sondern vielmehr das Zusammenwirken der

³² Dieser Aspekt erwies sich trotz der Spezialpopulation und der sie betreffenden Fragestellung als anspruchsvoll zu gestalten. Aus diesem Grund wurde ein entsprechendes Anschreiben formuliert und einem ZUMA Mitarbeiter vorgelegt. In Anlehnung an die Empfehlungen wurde das Anschreiben entsprechend überarbeitet. Denn es handelt sich um ein sehr sensibles Thema (Fruchtbarkeitsstörungen und eventuelle Kinderlosigkeit), welches ein überlegtes Vorgehen erfordert, denn es ist das Anschreiben, welches entscheidet, ob eine Person teilnimmt oder nicht.

einzelnen Maßnahmen ist, die gemeinsam zu einer Erhöhung der Teilnahmebereitschaft bei postalischen Befragungen führen. „Thus, each element [...] should not be thought of as self-standing, but as part of an overall implementation system for which a change in one part is likely to have unintended consequences for another“ (Dillman 2007, S. 156).

Unter Beachtung der Maßnahmen der Tailored Design Methode, einschließlich des Einsatzes eines Methodenmix im Rahmen postalischer Befragungen, und der Besonderheiten bei der Befragung von alten Menschen, stellt die schriftliche Befragung ein geeignetes Verfahren zur Befragung alter Menschen und damit eine gleichwertige Alternative zu persönlich-mündlichen Befragung dar.

1.1.8. Fragebogenentwicklung

1.1.8.1. Fragebogenentwicklung Fälle

Eine besondere Herausforderung für die Fragebogenentwicklung ergab sich aus dem Alter der Befragungspersonen. Das Alter hat Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Befragten und damit auf die Qualität der erhobenen Daten. Deshalb sind für die Befragung älterer Menschen besonders sorgfältige Vorkehrungen zu treffen, um den kognitiven Kapazitäten gerecht zu werden. Dieser Anspruch ist bei der postalisch-schriftlichen Befragung besonders hoch, da die Kommunikation ausschließlich über den visuellen Kanal erfolgt und die Befragten bei Problemen mit dem Fragebogen oder einzelnen Fragen den Interviewer nicht um Hilfestellung bitten können. Zielsetzung bei der Fragebogenentwicklung war deshalb die kognitiven Anforderungen an die Befragten zum einen auf der Ebene einzelner Fragen und Antwortvorgaben und zum anderen auf der Ebene der Fragebogengestaltung (Layout) zu reduzieren. Eine Reduzierung der kognitiven Anforderungen auf der Ebene einzelner Fragen und Antwortvorgaben beinhaltete eine Optimierung von Operationalisierungen im Sinne einer Komplexitätsreduktion von Fragen und Antwortvorgaben. Eine Komplexitätsreduktion von Fragen und Antwortvorgaben war auch vor dem Hintergrund der Entwicklung eines für einen Methodenmix geeigneten Fragebogens maßgeblich. Dies erweist sich vor allem bei der telefonischen Befragung als wichtig, weil Fragen und Antwortvorgaben von den Befragten vollständig erinnert werden müssen. Das erfordert den Einsatz von kürzeren und einfacheren Fragetexten mit weniger und kürzeren Antwortkategorien. Um eine möglichst korrekte und vollständige

Beantwortung der Fragebögen zu gewährleisten, wurden vor dem Hintergrund des Wissens um die Besonderheiten bei der Befragung alter Menschen, der allgemeingültigen Regeln zur Frage(bogen)konstruktion und der eigenen Pretestergebnisse folgende Maßnahmen bei der Entwicklung des Fragebogens umgesetzt:

Fragebogendramaturgie

Die Fragebogendramaturgie spielt bei der schriftlichen Befragung im Vergleich zur telefonischen oder mündlichen eine eher untergeordnete Rolle, weil Befragte den Fragebogen nicht sukzessiv abarbeiten, sondern nach Belieben die Reihenfolge der Fragen beim Ausfüllen verändern können. Eine gute Anordnung der Fragen im Fragebogen kann dennoch den Befragten kognitiv beim Ausfüllen des Fragebogens unterstützen. Thematisch zusammengehörende Fragen (z.B. Fragen zu Kindern oder zum Gesundheitsverhalten) wurden deshalb zu Blöcken zusammengefasst, um die Befragten nicht unnötig zu überfordern oder zu verwirren. Frageblöcke wurden durch Überschriften und Überleitungstexte voneinander getrennt, um die Orientierung zu erleichtern und gedanklich auf das neue Thema hin zu führen. Anspruchsvolle und für die Befragung besonders wichtige Fragen (Erkrankungen und Funktionseinbußen) wurden im Hauptteil des Fragebogens platziert, da zu Beginn der Befragung eine wache Präsenz und eine hohe Motivation anzunehmen ist. Am Anfang des Fragebogens wurden einfache, auf den Gegenstand der Untersuchung hinführende Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand platziert.

Da der größte Teil des Fragebogens aus Faktfragen besteht, wurde zur Verringerung einer aufkommenden Monotonie darauf geachtet, dass sich Blöcke mit anspruchsvolleren Items mit leichteren abwechselten. So folgte z.B. auf die einfacher zu beantwortenden Fragen zum Körpergewicht und Körpergröße eine Itematterie zur Messung der subjektiven Bewertung des eigenen Gesundheitszustands (SF-12 Skala), die durch leichter zu beantwortende Fragen zum Gesundheitsverhalten (Rauchen und Sport) abgelöst wurde.

Fragebogenlänge

Die Länge des Fragebogens bzw. die Ausfülldauer sind bei einer postalisch-schriftlichen Befragung im Vergleich zum telefonischen oder persönlich-mündlichen Interview weniger problematisch. Hier besteht die Möglichkeit das Ausfüllen des Fragebogens bei auftretenden Konzentrationsschwierigkeiten und Ermüdungserscheinungen mehrmals am gleichen Tag zu

unterbrechen oder auf mehrere Tage zu verteilen. Auf der anderen Seite besteht aber die Gefahr, dass ein zu langer Fragebogen auf die Befragten eher abschreckend wirkt und erst gar nicht ausgefüllt wird. Deshalb wurde bei der Konstruktion des Fragebogens darauf geachtet, dass die maximal zumutbare Länge von 16 Seiten (einschließlich Deckblatt, Seite mit Hinweisen zum Ausfüllen des Fragebogens und letzte Seite zur Abgabe von Anregungen und Kommentaren) eingehalten wurde.

Filterfragen

Filterfragen sind besonders problematisch in schriftlichen Befragungen, weil sie das Risiko mit sich bringen, dass Personen aufgrund eines falschen Filters Fragen entweder überspringen, die sie eigentlich hätten beantworten sollen (Fehler 1. Art) oder aber Fragen beantworten, die sie eigentlich hätten überspringen sollen (Fehler 2. Art). Während das erste Problem ein vermeidbarer Konstruktionsfehler ist, ist das zweite Problem nur bedingt kontrollierbar. Es ist anzunehmen, dass Filterfehler mit dem Alter der Befragten zunehmen. Im Pretest hat sich gezeigt, dass Filteranweisungen von keinem der Probanden beachtet wurden.³³ Zwar wurde bereits bei der Entwicklung des Fragebogens darauf geachtet, Fragen so anzuordnen, dass die Anzahl der Filter möglichst minimal gehalten wurde und die Mehrheit der Fragen von allen Befragten sinnvoll zu beantworten ist, trotzdem war es nicht immer möglich ganz auf sie zu verzichten. Zwar können Fehler der 2. Art bei der Datenaufbereitung eliminiert werden, das Problem bleibt aber bestehen, dass bei Nichtbeachtung entsprechender Hinweise die Ausfülldauer und damit die kognitive Beanspruchung steigen. Denn Befragte werden „gezwungen“ notwendigerweise die nachfolgenden auf sie nicht zutreffenden Fragen zu beantworten bzw. zu verneinen oder aber Antworten zu verweigern (Item-Nonresponse). Eine mögliche Lösung dieses Problems im Anschluss an den Pretest bestand darin, durch die Aufnahme entsprechender (Filter-) Hinweise bereits in den Fragetext den Befragten mehrere Optionen im Umgang mit der Frage und damit die Möglichkeit ihrer Nichtbeantwortung zu verdeutlichen.

So wurden im Anschluss an die Frage „Haben Sie früher geraucht oder rauchen Sie zur Zeit?“

³³ Dies mag auch damit zusammenhängen, dass die Filteranweisungen in dem im Pretest eingesetzten Fragebogen in einer zu kleinen Schrift präsentiert wurden.

mit den Antwortkategorien „Habe noch nie geraucht“, „Habe früher geraucht, rauche jetzt nicht mehr“, „Rauche zur Zeit“ die Folgefragen zum Alter beim Aufhören und bei Beginn mit dem Rauchen und zur Menge der gerauchten Tabakwaren folgendermaßen formuliert: „*Falls Sie nicht mehr rauchen*: Wie alt waren Sie als Sie mit dem Rauchen aufgehört haben?“ und „Wie viele Zigaretten, Zigarren oder Pfeifen rauchen Sie durchschnittlich am Tag bzw. falls Sie nicht mehr rauchen, haben Sie früher geraucht?“. Auf diese Weise war eine Filteranweisung bei der Frage „Haben Sie früher geraucht oder rauchen Sie zur Zeit“ nur bei der Antwortkategorie „Habe noch nie geraucht“ notwendig, bei den anderen beiden Antwortkategorien konnte auf Filteranweisungen verzichtet werden. Ohne einen entsprechenden „*Falls Sie nicht mehr rauchen*“-Einschub müsste andernfalls eine Filteranweisung bei der Antwortkategorie „Rauche zur Zeit“ auf die Frage nach der Menge der gerauchten Tabakwaren erfolgen. Bei der Antwortkategorie „Habe früher geraucht, rauche jetzt nicht mehr“ müsste zwar nicht notwendigerweise ein Filterverweis auf die Frage zum Alter beim Aufhören mit dem Rauchen folgen. Die Frage nach der Menge der gerauchten Tabakwaren müsste jedoch ohne einen entsprechenden „*Falls Sie nicht mehr rauchen*“-Einschub zwei Mal formuliert werden, einmal für die aktuellen Raucher („Wie viele Zigaretten, Zigarren oder Pfeifen rauchen Sie durchschnittlich am Tag?“) und einmal für die ehemaligen Raucher („Wie viele Zigaretten, Zigarren oder Pfeifen haben Sie früher durchschnittlich am Tag geraucht?“). Dies würde aber eine zusätzliche Filteranweisung bei der Frage nach der Menge für ehemalige Raucher erforderlich machen, da sie die für aktuelle Raucher vorgesehene Frage überspringen müssten.

Auf diese Weise konnten zwei Filter und eine Frage eingespart werden. Der Verzicht auf Filter hat im Gegenzug dazu eine komplexere Fragestruktur erfordert, weil entsprechende „*Falls*“-Bedingungen in den Fragetext aufgenommen werden mussten. Weitere Filter konnten durch das nachträgliche Streichen einiger Fragen im Anschluss an den Pretest eingespart werden. Überall dort, wo Filteranweisungen unvermeidbar sind, sollte bei der Fragebogenentwicklung darauf geachtet werden, dass sie optisch möglichst deutlich gestaltet werden. So wurden im Anschluss an den Pretest Filteranweisungen in einer größeren Schrift präsentiert, damit die Hinweise von den Befragten besser wahrgenommen werden. Da im (Fälle)Fragebogen insgesamt 7 Filteranweisungen verwendet wurden, hält sich das Problem von Filterfehlern in Grenzen.

Komplexe Fragen

Komplexe Fragen sind in schriftlichen Befragungen immer problematisch, nicht nur wenn die Befragten ältere Personen sind. Die in vielen schriftlich durchgeführten Surveys gern eingesetzte strukturelle Kombination z.B. von Häufigkeits- und Mengenangaben zu einer Frage hat im Pretest bei der Frage nach der Häufigkeit und Intensität sportlicher Aktivitäten zu Problemen beim Ausfüllen und langen Überlegungszeiten bei den Befragten geführt. Im Anschluss an die Ergebnisse des Pretests wurde deshalb darauf geachtet, mehrdimensionale Fragen durch Zerlegung in einfache Teilfragen zu vereinfachen. So wurde die Frage „Wie oft treiben Sie normalerweise Sport?“ mit den Antwortkategorien „Täglich“, „Mehrere Male in der Woche“, „Einmal in der Woche“, „Zwei- bis dreimal im Monat“, „Einmal im Monat“, „Seltener oder nie“, die für die ersten drei Antwortkategorien zusätzlich eine Angabe zur Dauer der sportlichen Aktivität pro Woche und bei der vierten und fünften Antwortkategorie zur Dauer pro Monat in Stunden und Minuten erfordert hat, vereinfacht. Die entsprechende Formulierung lautete dann: „Treiben Sie regelmäßig Sport [...]?“ mit den Antwortmöglichkeiten „Nein“ und „Ja“. Eine solche Vereinfachung ist nicht nur hinsichtlich der damit verbundenen kognitiven Leistung gerechtfertigt (komplexe Fragestruktur und mentale Herausforderung mit der Einschätzung der Dauer in Stunden), sondern auch vor dem Hintergrund dessen, welche Bedeutung ältere Menschen dem Sport in ihrem Leben oder Alltag beimessen. Nur die wenigsten sind noch ambitionierte Sportler, bei denen eine solche detaillierte Abfrage sinnvoll gewesen wäre.

Eine weitere Vereinfachung der Frage- und Antwortstruktur erfolgte bei der Frage nach dem Rauchen. Die Frage „Haben Sie früher geraucht oder rauchen Sie zur Zeit?“ mit den Antwortmöglichkeiten „Habe noch nie geraucht“, „Habe früher geraucht, rauche jetzt nicht mehr“, „Rauche zur Zeit“ war ursprünglich so angelegt, dass bei der zweiten Antwortkategorie das Alter beim Aufhören und bei der dritten Antwortkategorie das Alter bei Beginn mit dem Rauchen erfragt wurde. Die letzten beiden Fragen wurden aus der Fragestruktur (Hauptfrage) heraus gelöst und zu Einzelfragen ausformuliert („Wie alt waren Sie, als Sie mit dem Rauchen angefangen haben?“ und „[...] Wie alt waren Sie, als Sie mit dem Rauchen aufgehört haben?“). Die Ausformulierung von zwei Einzelfragen hat zudem eine Abfrage bei den ehemaligen Rauchern zum Alter bei Beginn des Rauchens ermöglicht, die sich als folgerichtig vor dem Hintergrund einer solchen Abfrage bei den aktuellen Rauchern erwies, um die zeitliche Dauer des Rauchens auch bei den ehemaligen Rauchern

bestimmen zu können.

Der Grundsatz nicht mehrere Fragen zu einer Frage zu verbinden konnte nicht immer befolgt werden. Dies würde zur Lasten der Fragebogenlänge fallen und den Einsatz vieler Filteranweisungen erfordern. So wurde bei einigen Fragen mit einer dichotomen („nein“/„ja“) oder kategorialen Antwortstruktur zusätzlich entweder eine Zeitangabe (Jahr) oder eine Häufigkeitsangabe erfragt. So wurden beispielsweise bei der Frage „Haben oder hatten Sie eigene leibliche Kinder? Wenn ja, wie viele?“ mit den Antwortmöglichkeiten „Nein“ und „Ja“ diejenigen, die der Frage zustimmten, nach der Anzahl der Kinder *gefragt* (siehe Frage 7.1. Fragebogen Fälle). Oder aber bei der Frage nach dem Familienstand bei den Verheirateten, von Ehepartnerin dauernd getrennt lebenden das Jahr der Trennung (siehe Frage 6.1. Fragebogen Fälle) und bei den Verheirateten und mit Ehepartnerin zusammenlebenden nach der Anzahl der Ehen bei den mehr als einmal Verheirateten gefragt (siehe Frage 6.5. Fragebogen Fälle). Vor dem Hintergrund der einfachen Frage- und Antwortstruktur - bei den kategorialen Antwortvorgaben handelt es sich nicht um Angaben zu Häufigkeiten oder Intensitäten, sondern um nominale Angaben - ist eine solche „Doppelabfrage“ gerechtfertigt und sinnvoll und hat den Befragten im Pretest keine Schwierigkeiten beim Ausfüllen bereitet.

Die Abfrage häufiger Erkrankungen erfolgte ursprünglich ebenfalls in Form einer Doppelabfrage. Für eine Vielzahl von Krankheiten wurde die Lebenszeitprävalenz (A: „Hat ein Arzt jemals festgestellt?“ mit den Antwortkategorien „Nein“/„Ja“) und falls „Ja“ angekreuzt wurde, zusätzlich die 12-Monatsprävalenz erhoben (B: „Bestand diese Erkrankung bei Ihnen auch in den letzten 12 Monaten?“ mit den Antwortkategorien „Nein“/„Ja“). Diese spaltenweise Anordnung der beiden Fragen (A+B) hat seitens der Befragten zu Schwierigkeiten beim Ausfüllen geführt. So wurden die einzelnen Erkrankungen nicht den Anweisungen im Fragetext entsprechend und den Pfeilen folgend zeilenweise beantwortet (A→B), sondern einige Befragte haben spaltenweise zuerst die Lebenszeitprävalenz (A) und dann die 12-Monatsprävalenz (B) abgearbeitet, andere sind zwischen der spalten- und zeilenweisen Vorgehensweise hin- und hergesprungen. Andere Befragte haben nicht immer für jede Erkrankung entweder ein „Ja“ oder ein „Nein“ angekreuzt, sondern haben, wenn eine Erkrankung bei ihnen nicht festgestellt wurde, das „Nein“-Kästchen entsprechend leer gelassen. Dieses Item-Nonresponse im Falle einer nicht zutreffenden Annahme über den Befragten trat auch im Zusammenhang mit anderen Fragen

auf (SF-12 Skala, siehe weiter unten). Aus diesem Grund wurde im Anschluss an den Pretest die Frage- und Antwortstruktur vereinfacht, indem die Frage „Hat ein Arzt bei Ihnen schon irgendwann einmal eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen festgestellt?“ als Multiple-Choice Frage formuliert wurde (siehe Frage 2.1. Fragebogen Fälle). Auf die Frage nach der 12-Monatsprävalenz wurde dagegen verzichtet. Bei dieser Vorgehensweise ist nicht auszuschließen, dass die Befragten bei Fehlen expliziter „Nein“ und „Ja“ Vorgaben bei einer Abfrage der Erkrankungen in Form einer Liste, diese nicht bis zum Ende durchgehen, sondern wenn sie der Meinung sind bereits eine genügende Anzahl von Angaben gemacht zu haben, die übrigen Erkrankungen außer Acht lassen (primacy Effekt). Bei einem nicht ausgefüllten Kästchen ist letztendlich nicht ersichtlich, ob eine Erkrankung tatsächlich nicht zutrifft oder aber im Sinne eines Item-Nonresponse zu deuten ist.

Eine komplexe Frage- und Antwortstruktur ist auch bei einer tabellarischen Anordnung von Fragen und Antworten gegeben. Auf eine tabellarische Struktur von Fragen und Antwortvorgaben wird in schriftlichen Surveys in der Regel zurückgegriffen, wenn sich eine Abfrage gleicher Eigenschaften (meisten sind es demographische Angaben) auf mehrere Personen bezieht. Eine horizontale Anordnung liegt vor, wenn Fragen und Antwortkategorien die Zeilen einer Tabelle definieren und die Spalten „Platzhalter“ für bestimmte Merkmalsträger (z.B. Kinder) sind. Eine vertikale Anordnung liegt vor, wenn Fragen und Antwortkategorien die Spalten und die Merkmalsträger die Zeilen definieren. Unabhängig von der Art der Anordnung (vertikal oder horizontal) ist davon auszugehen, dass insbesondere Befragte mit einer geringeren Bildung und ältere Befragte Schwierigkeiten mit einer solchen Anordnung haben, denn sie sind den Umgang im Lesen solcher Tabellen nicht gewohnt. Trotz des Wissens um die Problematik einer tabellarischen Anordnung von Fragen und Antwortvorgaben in schriftlichen Fragebögen konnte auf diese Art der Präsentation im eigenen Fragebogen nicht verzichtet werden. So wurde im eigenen Fragebogen die tabellarische Struktur bei den Fragen zu Ehen und Kindern gewählt (siehe Frage 6.6. und Frage 7.1. Fragebogen Fälle). Denn hier ist davon auszugehen, dass es Personen gibt, die mehr als einmal verheiratet gewesen sind und die mehr als ein Kind haben bzw. hatten. Eine Einzelabfrage zu jedem Kind (insgesamt wurden pro Kind 4 Fragen gestellt) würde spätestens bei drei Kindern zu Lasten der Fragebogenlänge und Übersichtlichkeit gehen. Sollte man sich aber für eine tabellarische Abfrage entscheiden, so liegt es nahe die einmal gewählte Anordnung (horizontal oder vertikal) bei mehrfacher Verwendung beizubehalten, um die

Befragten nicht unnötig zu verwirren und bereits eingetretene Lerneffekte im Umgang mit einer solchen Anordnung für weitere Abfragen zu nutzen. Es gibt zwar keine Untersuchungen darüber, ob eine vertikale oder horizontale Anordnung besser geeignet ist, um Item-Nonresponse oder falsche Einträge zu vermeiden. Im eigenen Fragebogen wurde aber bei der Abfrage zu(r) Ehe(n) auf eine vertikale Anordnung zurückgegriffen, um strukturell eine Anpassung an die bereits im Fragebogen verwendete Frage- und Antwortstruktur (zeilenweise Anordnung von Fragen und zugehöriger Antwortkategorien) vorzunehmen. Bei der Abfrage zu den Kindern musste gegen dieses Prinzip verstoßen werden. Hier wurden die Fragen und Antwortkategorien in die Spalten aufgenommen. Bei einer vertikalen Anordnung hätte aus Gestaltungsgründen (Seitenbreite A4 Format) eine Abfrage in tabellarischer Form nur für maximal 4 Kinder erfolgen können, bei weiteren Kindern wäre ein Zusatzblatt notwendig gewesen, das von den Befragten eventuell nicht beachtet wird. Aus Gründen der Übersichtlichkeit, d.h. die Abfrage zu den Kindern auf eine Fragebogenseite zu beschränken, wurde die horizontale Form der Anordnung gewählt. Die eigenen Pretestergebnisse und die Sichtung der eingegangenen Fragebögen der Haupterhebung haben jedoch gezeigt, dass die Befragten keine Probleme mit den unterschiedlichen tabellarischen Formen hatten.

Ganz anders sieht es mit einer weiteren komplexen Frage- und Antwortstruktur aus, die im eigenen Fragebogen Verwendung fand. Hierbei handelt es sich um die in vielen Surveys eingesetzte und validierte Skala zur Messung der subjektiven Bewertung der eigenen physischen und psychischen Gesundheit. Diese Skala wurde zum ersten Mal im Jahr 2002 in das Gesundheitsmodul des Sozioökonomischen Panels (SOEP) aufgenommen. Sie stellt eine an den deutschen Sprachgebrauch und an die Besonderheiten des SOEP adaptierte Form der amerikanischen SF-12 Skala dar, die ihrerseits eine Kurzversion der SF-36 Skala ist. Die SOEP-spezifische Variante der SF-12 Skala beinhaltet insgesamt 13 Items. Ein Bestandteil dieser Skala ist eine Itembatterie (siehe Frage 4.1. Fragebogen Fälle oder Frage 102. SOEP Fragebogen 2008)³⁴ Befragte müssen für jede einzelne Aussage angeben, inwieweit diese auf sie zutrifft, indem sie eine Abstufung ihrer Antworten auf einer kategorialen Skala mit den

³⁴ Zum SOEP Fragebogen 2008 siehe unter: http://www.diw.de/de/diw_02.c.238114.de/fragebogen_methodenberichte.html#236807 (Dort unter: Personenfragebogen).

Ausprägungen „immer“, „oft“, „manchmal“, „selten“, „nie“ vornehmen. Die SOEP-spezifische Skala wurde für den Einsatz im eigenen Fragebogen in einigen Punkten modifiziert. Die Optimierung betraf in erster Linie die Präsentation der Skala. Zwar ist auch die SOEP-spezifische Skala für Selbstausfüller entwickelt worden, insbesondere werden aber die Items 4 bis 13 (Frage 102.) sehr unübersichtlich präsentiert. Die Zeilenabstände zwischen den einzelnen Items sind zu klein gewählt und die verschiedenen Dimensionen optisch nicht klar voneinander abgegrenzt. Da aber bei der Befragung alter Menschen die optische Präsentation (Schriftgröße und Übersichtlichkeit) der Fragen und Antwortvorgaben eine wichtige Rolle spielt, wurde die gesamte Skala nicht auf einer Seite abgebildet (wie im SOEP Fragebogen), sondern in einzelne Bestandteile zerlegt und an unterschiedlichen Stellen im Fragebogen präsentiert. Auf diese Weise wurde nicht nur die Itembatterie (Frage 102.) im eigenen Fragebogen zur besseren Übersichtlichkeit auf einer Seite im eigens dafür vorgesehenen Frageblock präsentiert, sondern die übrigen Items (Fragen 99. bis 101.) konnten hinsichtlich ihrer sich strukturell von der Itembatterie unterscheidbaren Frage- und Antwortstruktur in den inhaltlich passenden Block zum Thema Gesundheit aufgenommen werden. Die einzelnen Aussagen der Itembatterie (Frage 102.) wurden zur besseren Übersichtlichkeit durch entsprechende Einleitungstexte bzw. Frageformulierungen stärker thematisch voneinander separiert. Trotz dieser Vorkehrungen hat die Itembatterie den Befragten Schwierigkeiten beim Ausfüllen bereitet und wies ein hohes Item-Nonresponse bei den eingegangenen Fragebögen der Haupterhebung auf. Eine mögliche Ursache für Probleme im Umgang mit einer solchen Skala könnten auch hier fehlende oder falsche Lerneffekte sein. Die Skala unterscheidet sich in ihrer Form strukturell von den anderen Frageformen und damit in ihrer Aufgabenstellung. Während bei den vorangegangenen Fragen die Befragten lediglich nur Zutreffendes ankreuzen müssen (d.h. entweder nur eine Antwortkategorie oder alles was zutrifft), soll bei dieser Skala zu jedem Item eine Bewertung abgegeben werden. Die Itembatterie wird als eine Aufforderung zur Wahl zwischen Antwortkategorien verstanden, d.h. es werden nur die Beeinträchtigungen ausgewählt, die auf die eigene Person zutreffen, allenfalls noch graduell abgestuft nach ihrer Schwere. Die nicht zutreffenden Items bleiben diesem Verständnis der Befragten nach ausgeklammert. Diese Vermutung stimmt mit den Pretestergebnissen insoweit überein, als dass Befragte, wenn sie der Meinung waren, dass eine Aussage auf sie nicht zutrifft, das entsprechende Item nicht bewertet haben. Diese Haltung könnte dadurch begünstigt worden sein, dass hier

Items abgefragt werden, die nicht gut geeignet sind die Lebensumstände der alten Menschen angemessen abzubilden. So lautet das erste Item „Wie oft kam es in den letzten 4 Wochen vor, dass Sie sich gehetzt oder unter Zeitdruck fühlten?“ oder das fünfte „[...] dass Sie jede Menge Energie verspürten?“. Auf die meisten älteren Befragten treffen solche Aussagen schon aufgrund der körperlichen Verfassung oder ihrer Alltagsgewohnheiten nicht zu. Auch die Items sechs bis neun lassen die Befragten an die Zeit denken, als sie noch einer Erwerbsarbeit nachgegangen sind. Und da die meisten von ihnen berentet oder pensioniert sind, werden diese Items nicht beantwortet, da kein Bezug zur eigenen Realität hergestellt werden kann, selbst wenn nicht nur der Begriff der „Arbeit“ verwendet wird, sondern auch die „alltäglichen Beschäftigungen“ (was prinzipiell auf alle Menschen Anwendung findet) als Lebenskontext gemeint sind. Dies könnte auch damit zusammenhängen, dass die Items sechs bis neun (Frage 4.1.) einen langen Fragetext aufweisen, der zu viele Informationen enthält, die von den älteren Befragten nicht angemessen verarbeitet werden können, mit der Folge, dass nur bestimmte Bestandteile einer Frage erinnert und zur Urteilsbildung herangezogen werden. [Diese Skala eignet sich besser zur Befragung jüngerer und erwerbstätiger Menschen als alter und erwerbsloser Befragter.] Da im Rahmen des eigenen Pretests und der Fragebogenentwicklung keine Validierung und Verbesserung möglich und vorgesehen war, wurde die standardmäßig in vielen Surveys eingesetzte und vielfach validierte SF-12 Skala zur Erfassung des subjektiven Gesundheitszustands im eigenen Fragebogen dennoch verwendet.

Erinnerungsfragen

Ein weiteres Problem bei der Befragung alter Menschen stellen Fragen dar, die das Erinnerungsvermögen der Befragten betreffen. Die meisten im Fragebogen verwendeten Fragen zielen auf die Erhebung retrospektiver Daten ab, die den Befragten eine Erinnerungsleistung abverlangen. Da mit zunehmendem Alter bestimmte Ereignisse sehr lange zurückliegen, besteht die Gefahr, dass Angaben nicht zuverlässig oder möglich sind, weil sich Befragte entweder nicht verlässlich oder gar nicht mehr erinnern können. Grundsätzlich kann für Erinnerungsfragen angenommen werden, dass *„[...] [ob] ein Ereignis auch nach längerer Zeit erinnert werden kann, [...] nicht unwesentlich von der Bedeutung ab[hängt], die dieses Ereignis für den Befragten hat bzw. hatte“* (Faulbaum et al., 2009, S. 160). Bei den meisten im Fragebogen verwendeten Erinnerungsfragen handelt es sich um

Faktfragen, die sich entweder auf objektive Merkmale (demographische Angaben) der Befragungsperson oder ihr nahe stehender Personen (Kinder, (Ehe-)Partnerin, Eltern) oder aber auf das eigene Verhalten beziehen. Es geht um Fragen zur Datierung bestimmter Ereignisse oder zur Ereignishäufigkeit. Angaben zur Ereignishäufigkeit werden umso ungenauer „in dem Maße, in dem der Berichtszeitraum sich ausdehnt, das Ereignis eher unwichtig ist und eher häufiger, aber nicht regelmäßig vorkommt“ (Porst 2008, S. 116). Bei wichtigen Ereignissen gilt entsprechend auch hier, dass der Zeitraum auch weiter zurückliegen kann. Da im eigenen Fragebogen nicht alltägliche und häufig wiederkehrende, sondern persönlich bedeutsame und seltene Ereignisse erfragt wurden, ist davon auszugehen, dass trotz des langen Zeitraums bei vielen Fragen eine gute Erinnerungsleistung der Befragten möglich ist. So waren für viele Untersuchungsfragen konkrete Zeitpunkte von Interesse, wie z.B. bei der Reproduktionsgeschichte der Geburtsmonat und das Geburtsjahr der Kinder und gegebenenfalls der Sterbemonat und das Sterbejahr, bei der Partnerschaftsbiographie das Geburtsjahr der Ehefrau(en) und gegebenenfalls das Sterbejahr als auch das Jahr der Eheschließung und gegebenenfalls der Scheidung, bei der familiären Situation der Geburtsmonat und das Geburtsjahr der Eltern, beim Gesundheitsverhalten das Alter bei Beginn und beim Aufhören mit dem Rauchen, bei der Krankheitsgeschichte das Jahr des Auftretens einer schweren Erkrankung und bei der Erwerbsgeschichte das Jahr der ersten und letzten Erwerbstätigkeit. Bei Erkrankungen, die subjektiv als schwere Erkrankung bewertet werden, ist anzunehmen, dass auch dieses Ereignis bedeutsam ist. Allerdings wird es sich hier bei der Mehrheit der Befragten eher um eine Schätzung als um eine genaue Jahresangabe handeln, da der genaue Zeitpunkt des Auftretens meistens nicht exakt zu bestimmen ist.

Die Frage nach dem jemals höchsten Gewicht dürfte ebenfalls ein markantes Ereignis gewesen und damit gut zu erinnern sein. Das gleiche gilt für die Frage nach dem Alter bei Beginn und gegebenenfalls beim Aufhören mit dem Rauchen. Pretestergebnisse haben ebenfalls gezeigt, dass die Anzahl der gerauchten Tabakwaren ebenfalls gut zu erinnern ist.

Bei den übrigen Fragen, einigen Items der SF-12 Skala, geht es nicht darum bestimmte Ereignisse in Form von Jahreszahlen zu datieren oder die Häufigkeit bestimmter Ereignisse in Form konkreter Zahlen zu quantifizieren, sondern relative Häufigkeiten - hier körperlicher und psychischer Beeinträchtigungen in den letzten 4 Wochen - unter Verwendung vorgegebener Kategorien zu benennen. Vage Quantifizierungen sind vor allem dann

angebracht, „wenn Ereignisse eher alltäglich sind, also im Gedächtnis der Befragungsperson keine markanten Spuren hinterlassen“ (Porst 2008, S. 118).

Die Frage nach den häufigsten Erkrankungen zielt schließlich auf die Abfrage der Lebenszeitprävalenz bestimmter Krankheiten ab. Hier geht es lediglich darum sich überhaupt zu erinnern, ob eine bestimmte Erkrankung irgendwann einmal von einem Arzt festgestellt wurde. Hier ist davon auszugehen, dass sich die Befragten eher an solche Erkrankungen gut erinnern, die entweder schwerwiegend waren (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall oder Krebs) oder aber die von dauerhaftem, d.h. chronischem Zustand sind (z.B. Diabetes oder Bluthochdruck).

Um die Befragten nicht durch die Verwendung verschiedener retrospektiver Zeitfenster (bisherige Lebenszeit oder die letzten 4 Wochen) zu verwirren und Ausstrahlungseffekte der Zeitdimensionen zu vermeiden, wurden innerhalb eines Frageblocks nach Möglichkeit die gleichen Zeitfenster verwendet. Schon allein die SF-12 Skala verwendet unterschiedliche Referenzzeiträume. Sie erhebt den aktuellen Zustand (Frage 1.2. Fragebogen Fälle) oder aber die letzten 4 Wochen (Frage 4.1. Fragebogen Fälle).

Bei der SF-12 Skala wurde zur besseren Verdeutlichung des Referenzzeitraumes von 4 Wochen die Zeitdimension durch doppelte Nennung und Großschrift sowohl als Bestandteil des Fragetextes als auch des Einleitungstextes besonders betont bzw. hervorgehoben. Im Pretest hat sich allerdings gezeigt, dass trotz dieser Maßnahme (Doppelnennung und besondere optische Hervorhebung der Zeitdimension) einige Befragte ihre Antworten nicht auf diese Referenzperiode bezogen, sondern an frühere Zeiträume (als sie noch erwerbstätig waren) gedacht haben.

Da die Mehrzahl der im Fragebogen verwendeten Fragen auf Informationen abzielt, die situativ verfügbar sind, d.h. nur unter bestimmten Bedingungen, etwa durch die Befragung selbst, in Erinnerung kommen, besteht eine weitere Möglichkeit die Erinnerungsfähigkeit der Befragten zu unterstützen durch die Anordnung der Fragen im Fragebogen: *„Wie leicht eine Information erinnert wird, hängt von der Zeit ab, die seit der letzten Nutzung dieser oder verwandter Informationen vergangen ist. Fragen, die im Fragebogen einer bestimmten Frage vorausgegangen sind, erhöhen die Verfügbarkeit über Informationen, die man zum Beantworten dieser bestimmten Frage benötigt“* (Porst 2008, S. 26).

Das Wissen um die bewusste Verwendung von Kontext- bzw. Ausstrahlungseffekten zur

Unterstützung der Erinnerungsleistung der Befragten wurde im eigenen Fragebogen in der Weise umgesetzt, als dass nicht nur thematisch zusammenhängende Fragen in Blöcken abgefragt, sondern innerhalb der Blöcke die Reihenfolge der Fragen so bestimmt wurde, dass sie die Erinnerungsfähigkeit der Befragten möglichst gut unterstützt. Dies geschah in der Weise, dass eine Abfrage vom Allgemeinen zum Speziellen erfolgte, d.h. es wurde zunächst erfragt, ob ein Ereignis zur Zeit vorliegt oder schon einmal in der Vergangenheit aufgetreten ist und dann die Zeitdauer durch Abfrage konkreter Anfangs- und Endpunkte erhoben (siehe Fragen 1.5. bis 1.8. zur schweren Erkrankung, Fragen 5.1. bis 5.4. zum Rauchverhalten oder Fragen 10.1. bis 10.3. zur Erwerbstätigkeit). Eine solche Abfrage der Zeitdauer ist besser, weil genauer, als direkt nach der Dauer in Jahren zu fragen („Wie lange haben Sie geraucht“). Die Befragten müssen selbst keine Jahre berechnen (was schon eine Fehlerquelle ist) und werden alleine schon durch die Abfolge der Fragen kognitiv beim Erinnern unterstützt.

Weitere Techniken/Maßnahmen

Um den altersbedingten Seh- und damit einhergehenden Leseschwierigkeiten entgegen zukommen, wurden alle Befragungsunterlagen in Großschrift gehalten und es wurde zum Druck der Befragungsunterlagen kein glänzendes und farbiges Papier verwendet.

1.1.8.2. Fragebogenentwicklung Proxy

Als Leitfaden für die Entwicklung des Fragebogens für die Proxy-Befragung diente das Frageprogramm der Health Retirement Study (HRS) der Universität von Michigan für die Befragung von Proxy in Exit-Interviews. Die Orientierungsgrundlage für die Auswahl geeigneter Fragen bildete der für eine telefonische Befragung entwickelte Fragebogen aus der Erhebungswelle 2008. Zur methodischen Besonderheiten von Exit-Interviews der HRS siehe auch Abschnitt 1.1.3. zur Proxy-Befragung.

Ziel bei der Entwicklung des Proxy-Fragebogens war es, Fragen so zu formulieren, dass der Stimulus bei der Befragung von Fällen und Proxy gleich und damit eine Vergleichbarkeit der erhobenen Daten zwischen Fällen und Proxy gegeben ist. Um einen äquivalenten Stimulus zu setzen und damit eine Vergleichbarkeit der Antworten zu gewährleisten, wurde bei der Entwicklung des Proxy-Fragebogens darauf geachtet, die Antwortkategorien und die Fragestruktur derart zu gestalten, dass der Stimulus einer Frage nicht verändert wird.

Bei inhaltlich identischen Fragen wurden die gleichen Frage- und Antwortformate verwendet. Antwortvorgaben wurden hinsichtlich ihrer Formulierung und Anzahl gleich gestaltet. Überschriften, Einleitungstexte, Filteranweisungen, Filterfragen und Anweisungen zur Beantwortung von Fragen wurden in gleicherweise für Fälle und Proxy formuliert.

Eine wesentliche Aufgabe bestand darin einen äquivalenten (Frage-)Stimulus unter gleichzeitiger Berücksichtigung unterschiedlicher zeitlicher Referenzbezüge zu setzen. Da sich die Angaben von Fällen und Proxy auf unterschiedliche Referenzzeiträume beziehen -bei den Fällen sind es Angaben zu gegenwärtigen und vergangenen Ereignissen, bei den Proxys beziehen sich die Angaben ausschließlich auf vergangene Ereignisse- war es notwendig, einen eindeutigen Bezugsrahmen im Fragetext für die Proxy zu definieren. Bei Fragen, die sich unmittelbar auf objektive Merkmale der verstorbenen Person, etwa auf demographische Angaben beziehen (z.B. Fragen zu Kindern) war eine Umformulierung unproblematisch. Hier war lediglich eine grammatikalische Anpassung des Verbs an eine Vergangenheitsform und des Personalpronomens an die Befragungsperson („Sie“ zu „Ihr Ehemann“ bzw. „er“) erforderlich, ohne dass schon dadurch die Bedeutung einer Frage verändert würde. So wurde die Frage „Haben oder hatten Sie eigene leibliche Kinder? Wenn ja, wie viele?“ (Frage 7.1) für den Proxy-Fragebogen umformuliert zur Frage „Hatte Ihr Ehepartner eigene leibliche Kinder? Wenn ja, wie viele?“.

Eine größere Herausforderung bestand darin, einen äquivalenten Stimulus bei Fragen zu setzen, die sich auf Gegenstände beziehen, die sich im Zeitverlauf verändern können. So können das gesundheitsbezogene Verhalten (Sport, Rauchen) und der Gesundheitszustand (allgemeiner Gesundheitszustand und Gewicht) der Befragten zu unterschiedlichen Zeitpunkten unterschiedlich gewesen sein. Hier war es wichtig im Fragetext für die Proxy deutlich darzustellen, für welchen Zeitpunkt oder Zeitraum eine Frage beantwortet werden soll.

An dieser Stelle kann das Konzept der HRS hier nicht unverändert verwendet werden. Das Paneldesign der HRS sieht vor, dass sich die Abfrage bestimmter Informationen (Ereignisse wie z.B. Erkrankungen) bei Proxy in Exit-Interviews auf einen Zeitraum seit dem letzten Befragungszeitpunkt, d.h. auf die letzten 2 Jahre vor dem Tod des Panelteilnehmers bezieht. Bei einer Querschnitterhebung, und um eine solche handelt es sich bei der eigenen Befragung, gibt es diesen Anker nicht. Hier gilt es entsprechende Referenzzeiträume zu

setzen, die eine sinnvolle Abfrage von Informationen ermöglichen. Aus diesem Grund wurde die Lebenszeitprävalenz zur Erfassung von Erkrankungen verwendet.

Während die Frage nach der Lebenszeitprävalenz häufiger Erkrankungen keine genaue Bezeichnung des Zeitraums im Fragetext erfordert, insofern danach gefragt wird, ob ein Arzt eine bestimmte Erkrankung „schon irgendwann einmal“ festgestellt hat oder hatte (siehe Frage 2.1.) oder ob man an einer schweren Krankheit leidet oder „schon einmal“ an einer schweren Krankheit gelitten hat bzw. hatte (siehe Frage 1.5. Fälle bzw. 1.3. Proxy), ist bei Fragen, die auf den aktuellen Gesundheitszustand oder aktuelle Verhaltensweisen von Fällen abzielen, für die Proxy ein äquivalenter Zeitbezug festzusetzen. Bei der Frage „Wie ist Ihr Gesundheitszustand im Allgemeinen?“ (Frage 1.2. Fälle) erfolgte eine Spezifizierung des Zeitraums für die Proxy in der Weise, als dass die Frage „Wie war der Gesundheitszustand Ihres Ehepartners im Allgemeinen?“ zusätzlich um die Formulierung „Wenn Ihr Ehepartner an einer schweren Krankheit verstorben ist, denken Sie bitte an die Zeit, bevor diese Krankheit aufgetreten ist“ ergänzt wurde (Frage 1.2. Proxy-Fragebogen).

Entsprechende Formulierungen wurden bei der Frage nach dem Körpergewicht („Wie viel Kilogramm wiegen Sie zur Zeit?“) bei den Proxy vorgenommen („Wie viel Kilogramm hatte Ihr Ehepartner zuletzt gewogen? Wenn Ihr Ehepartner an einer schweren Krankheit verstorben ist, denken Sie bitte an die Zeit, bevor diese Krankheit aufgetreten ist“) (siehe auch Frage 5.5. Fälle bzw. Frage 4.5. Proxy zur sportlichen Aktivität).

Bei einigen Fragen waren Modifikationen nicht nur im Fragetext, sondern auch bei den Antwortkategorien notwendig. Dies betraf die Frage nach dem Rauchverhalten, die sich bei den Fällen und Proxy auf einen unterschiedlichen Referenzzeitraum bezieht. Während die Frageformulierung bei den Fällen lautet: „Haben Sie früher geraucht oder rauchen Sie zur Zeit?“ mit den Antwortvorgaben „Habe noch nie geraucht“, „Habe früher geraucht, rauche jetzt nicht mehr“, „Rauche zur Zeit“, wurde für die Proxy die Frage entsprechend formuliert als „Hatte Ihr Ehemann jemals geraucht?“ mit den Antwortvorgaben „Hatte nie geraucht“, „Hatte früher geraucht, hatte aber mit dem Rauchen aufgehört“, „Hatte immer geraucht“.

Die SOEP-spezifische SF-12 Skala war mit Ausnahme der Frage nach dem allgemeinen Gesundheitszustand (Frage 1.2. Fälle und 1.2. Proxy) für die Proxy-Befragung nicht vorgesehen. Zum einen wird hier die subjektive Einschätzung der eigenen physischen und psychischen Gesundheit [in den letzten 4 Wochen] gefordert, zum anderen ist es nicht

möglich einen sinnvollen zeitlichen Bezug zu bestimmen, auf welchen sich die Angaben der Proxy über die verstorbenen Männer hätten beziehen können.

Eine Angleichung der beiden Fragebögen für die Befragung von Fällen und Proxy erfolgte nicht nur auf der Ebene konkreter Fragen und Antwortvorgaben, sondern auch auf der Ebene der Fragebogengestaltung (Layout). Die Positionierung von Fragen im Fragebogen, Frage- und Antwortformate, Filteranweisungen, Einleitungstexte und Überschriften wurden in gleicherweise gestaltet.

1.1.9. Fragebogentestung

Vor der Durchführung der Befragung wurden die beiden Versionen des schriftlichen Fragebogens (Fälle-Fragebogen und Proxy-Fragebogen) einem Pretest unterzogen. Der Entwurf einer Frage bzw. eines Fragebogens stellt oftmals keine endgültige Version dar. Bei der Frage(bogen)entwicklung handelt es sich vielmehr um einen Modifikationsprozess, bei dem die Rückkoppelung von Gefährdungsidentifikation und Verbesserung der Frage in Abhängigkeit von der Qualität des Erstentwurfs mehrmals durchlaufen werden kann (Faulbaum et al. 2009, S. 93). Um mögliche Qualitätsgefährdungen einer Frage zu identifizieren, gibt es verschiedene Verfahren, die eingesetzt werden können. Im Rahmen der eigenen Fragebogentestung wurde auf ein empirisches Verfahren zurückgegriffen, welches eine Kombination aus einem kognitiven Pretest und einem klassischen Pretest darstellt. Dieser „Verfahrensmix“ kommt beim Testen schriftlicher Fragebögen zum Einsatz (Faulbaum et al. 2009, S. 99). Im Folgenden wird auf die beiden Verfahren des kognitiven und des klassischen Pretests eingegangen und die Vorgehensweise bei einer Mischform beschrieben. Einen Überblick über weitere Verfahren der Frage(bogen)testung geben Faulbaum et al. (2009).

1.1.9.1. Kognitiver Pretest

Der kognitive Pretest findet in Form eines kognitiven Interviews statt. Kognitive Interviews kommen in der Entwicklungsphase von Fragen zur Anwendung. Ziel ist es, Hinweise darauf zu bekommen, ob „eine Frage diejenigen Informationen generiert, die von ihrem Konstrukteur intendiert sind“ (Faulbaum et al. 2009, S. 97). Es geht darum einen „Einblick in die kognitiven Prozesse zu erhalten, die beim Beantworten von Fragen ablaufen“, d.h. im Einzelnen herauszufinden wie Befragte „Fragen oder Begriffe verstehen und interpretieren,

Informationen und Ereignisse aus dem Gedächtnis abrufen, Entscheidungen darüber treffen, wie sie antworten und ihre intern ermittelte Antwort formalen Antwortkategorien zuordnen“ (Faulbaum et al. 2009, S. 97). *„Dies bedeutet auch, dass beim Testen von Fragen in einem frühen Entwicklungsstadium im Rahmen kognitiver Interviews der später in der Hauptstudie eingesetzte Befragungsmodus erst einmal keine Rolle spielt, d.h., es ist in der Regel nicht von Bedeutung, ob die zu überprüfende Frage später mündlich, postalisch oder telefonisch [...] erhoben wird“* (Faulbaum et al. 2009, S. 97).

Diese methodische Überlegung ist für die eigene Fragebogenentwicklung und –testung deshalb wichtig, weil ursprünglich die eigene Befragung in persönlich-mündlicher Form durchgeführt werden sollte. Dementsprechend wurde beim Pretest so vorgegangen, dass im Sinne einer Mischform der gesamte Fragebogen in persönlich-mündlicher Form abgearbeitet wurde und einzelne ausgewählte Fragen einem kognitiven Pretest unterzogen wurden. Weil beim kognitiven Pretest der Erhebungsmodus keine Rolle spielt, konnten die Ergebnisse des kognitiven Pretests entsprechend bei der Entwicklung bzw. Überarbeitung des Fragebogens für eine schriftliche Befragung berücksichtigt werden. Die Entscheidung für einen Wechsel der Befragungsform wurde vor dem Hintergrund getroffen, dass nicht wie ursprünglich beabsichtigt, sich die Befragung aus finanziellen und personellen Gründen nur auf die Befragungspopulation in Marburg beschränken sollte, sondern eine Ausweitung auf den gesamten Landkreis Marburg Biedenkopf und außerhalb des Landkreises erfolgen sollte. Diese Möglichkeit hat sich vor dem Hintergrund einer Finanzierung aus Drittmitteln ergeben. Eine Befragung der gesamten Befragungspopulation wäre in persönlich-mündliche Form nicht zu realisieren. Im Rahmen des kognitiven Pretests kamen die „Nachfragetechnik“ (probing) und die „Bewertung der Verlässlichkeit der Antwort“ als die beiden geläufigsten kognitiven Techniken zum Einsatz. Zu diesen beiden und weiteren Techniken siehe auch Faulbaum et al. 2009, S. 98. Bei der ersten Methode geht es darum, Begriffe, Fragetexte oder eine gegebene Antwort durch eine oder mehrere Zusatzfragen (probes) durch den Interviewer mit dem Ziel zu hinterfragen, mehr Informationen über das Verständnis der Frage seitens des Befragten (hier Probanden) zu bekommen. Bei der zweiten Methode werden die Befragten aufgefordert, nach der Antwort auf eine Frage den Grad der Verlässlichkeit ihrer Antwort zu bewerten (Faulbaum et al. 2009, S. 98). Der kognitive Pretest bzw. das kognitive Interview wurde auf der Grundlage eines so genannten kognitiven Fragebogens durchgeführt, der mit methodischer Unterstützung durch zwei Mitarbeiter von

GESIS entwickelt wurde.

Der kognitive Fragebogen enthält einzelne Fragen aus den beiden Fragebogenversionen (Fälle- und Proxy-Fragebogen) hinsichtlich derer mögliche Probleme mit dem Verständnis des Fragetextes und seiner Teile und mit den im Fragetext beschriebenen Aufgaben (z.B. Erinnerungsleistung) zu erwarten sind. Zur Identifikation möglicher „problematischer“ Fragen wurde zum einen ein Expertengespräch mit zwei Mitarbeitern von GESIS durchgeführt und zum anderen ein Fragebewertungssystem (FBS) als Instrument herangezogen, das Fragen auf mögliche Gefährdungen im Hinblick auf ihre Qualität zu untersucht (Faulbaum et al. 2009, S. 111).

1.1.9.2. Feldpretest

Während beim kognitiven Pretest das Testen von Einzelfragen im Mittelpunkt steht, wird im Feldpretest (auch klassischer Pretest genannt) der gesamte Fragebogen am Ende der Fragebogenentwicklung unter möglichst realistischen Bedingungen der Haupterhebung getestet. Er stellt somit eine „Simulation der Hauptstudie“ dar und sollte in derselben Befragungsart durchgeführt werden, die auch in der Haupterhebung zum Einsatz kommt (Faulbaum et al. 2009, S. 98f). Der klassische Pretest wird in der Regel bei Interviewer-administrierten (persönlich-mündlichen oder telefonischen) Befragungen eingesetzt. Der Interviewer beobachtet, welche Probleme beim Befragten auftreten, ohne diese aktiv zu hinterfragen. Im Vordergrund stehen die Überprüfung des gesamten Interviewablaufs und das Testen des Fragebogens in technischer Hinsicht (Faulbaum et al. 2009, S. 99). Im Falle einer schriftlichen Befragung werden die Fragebögen postalisch verschickt und die Qualität der Fragebogenbearbeitung überprüft. Auf mögliche Probleme bei der Fragebogenbearbeitung seitens des Befragten kann nur indirekt geschlossen werden.

1.1.9.3. Mischform

Im Rahmen der eigenen Fragebogentestung wurde eine Mischform aus einem kognitiven Pretest und einem klassischen Pretest angewendet. Dabei wurde in Anlehnung an Faulbaum et al. (2009) folgendermaßen vorgegangen:

- Das Ausfüllen des Fragebogens fand beim Befragten zu Hause statt. Der gesamte Ablauf des Interviews wurde mit einem Aufnahmegerät aufgezeichnet und die

Ausfülldauer festgehalten.

- Die Testperson füllte zunächst den schriftlichen Fragebogen komplett aus. Im Anschluss an das Ausfüllen des Fragebogens durch die Testperson folgte ein kognitives Interview.
- Bei einigen vorher ausgewählten Fragen wurden spezielle Nachfragen gestellt, um Verständnisprobleme bei bestimmten Begriffen oder Fragetexten zu ermitteln.

Der Pretest wurde in seiner Mischform erstmals im Modus einer persönlich-mündlichen Befragung durchgeführt. Das heißt, im Rahmen des persönlich-mündlichen Interviews fand gleichzeitig ein kognitiver Pretest statt. Grundlage waren ein Erstentwurf des Fragebogens für eine persönlich-mündliche Befragung (Fälle- und Proxy-Fragebogen) und ein kognitiver Fragebogen. Die beiden Fragebogenversionen wurden an 10 Probanden getestet. Bei den Probanden handelte es sich um Personen aus der Studienpopulation. Entsprechend der Befragung von Fällen und Proxys wurden für die persönlich-mündliche Befragung 5 ehemalige Patienten und 5 Ehefrauen bereits verstorbener ehemaliger Patienten ausgewählt. Im Anschluss an die Befragung wurden Änderungen an beiden Entwürfen vorgenommen. Die so modifizierten Fragebögen wurden sodann einem klassischen Pretest an weiteren 7 Probanden unterzogen und im Anschluss an die Ergebnisse des klassischen Pretests überarbeitet. Probanden des klassischen Pretests waren ebenfalls ehemalige Patienten der Kinderwunschsprechstunde, die nach dem 31.12.1941 geboren wurden und somit nicht zur Studienpopulation gehörten.

Mit dem Wechsel der Befragungsart von der persönlich-mündlichen zur schriftlichen Form ging eine Überarbeitung des Fragebogens für eine schriftliche Befragung einher. Aus diesem Grund wurde ein erneuter Pretest als Mischform an weiteren 5 Probanden (4 Fälle und 1 Proxy) vorgenommen. Im Mittelpunkt des Pretests standen mögliche Probleme bei der Fragebogenbearbeitung seitens der Befragten.

Bei der Auswahl der Probanden wurde darauf geachtet, dass sie sich hinsichtlich bestimmter Merkmale wie der Diagnose (Fertilitätsstatus), des Geburtsdatums bzw. des Alters und des Familienstands unterscheiden. Zwar beträgt in der Studienpopulation das Mindestalter der Befragten 65 Jahre und damit handelt es sich um ältere Menschen, aufgrund der Streuung der Werte in der Population wurde aber darauf geachtet, auch Probanden höherer Altersgruppen einzuschließen, um kognitive Probleme beim Ausfüllen des Fragebogens oder

mit dem Frageverständnis auch bei sehr alten Menschen zu antizipieren. Die Probanden sollten sich auch hinsichtlich der Schwere der Fruchtbarkeitsstörung unterscheiden, um emotionale Reaktionen gegenüber der Befragungssituation wie Ängste, Abwehrhaltungen oder die Bedrohlichkeit einer solchen zu antizipieren. Es kann davon ausgegangen werden, dass sich vor allem bei Patienten mit Fruchtbarkeitsstörungen und/oder kinderlos Gebliebenen die Befragung emotional als sehr belastend erweist. Unterschiede sind auch denkbar zwischen Fällen und Proxy. Bei den Frauen kommt der Verlust des Ehepartners dazu. Hier kann angenommen werden, dass je weniger weit der Tod vom Befragungszeitpunkt entfernt ist, umso mehr empfinden die Proxy die Befragungssituation als belastend. Allerdings hat sich bei der Rekrutierung der Probanden (Proxy) aus der Studienpopulation herausgestellt, dass die Proxy einem Pretest-Interview gegenüber aufgeschlossen waren.

Der Verfahrensmix aus einem kognitiven und klassischen Pretest stellt ein effizientes Instrument beim Testen schriftlicher Fragebögen dar. Weil das kognitive Interview erst im Anschluss an das Ausfüllen des Fragebogens durch den Befragten erfolgt, können die Antworten mit in die Auswertung der Ergebnisse der Haupterhebung aufgenommen werden. Dies ist deshalb möglich, weil der durch die kognitiven Nachfragen erzeugte Stimulus nicht schon während des Ausfüllens des Fragebogens wirksam ist. Es ist aber auch nicht auszuschließen, dass die - wenn auch passive - Anwesenheit des Interviewers das Antwortverhalten des Befragten beeinflussen kann. Insgesamt kann festgehalten werden, dass gerade bei der Befragung alter Menschen der kognitive Pretest ein sehr nützliches Instrument darstellt, um den Frage-Antwort-Prozess aus kognitiver Sicht zu beleuchten.

1.1.10. Befragungsart

Den Kernbestand der Datenerhebung bildet die Befragung der noch lebenden Patienten der Geburtsjahrgänge bis einschließlich 31.12.1940 bzw. der Hinterbliebenen (Witwen) der bereits verstorbenen Patienten.

Die Befragung wurde als „mixed-mode survey“ durchgeführt, d.h. es wurde in Anlehnung an Dillman (2007) ein Verfahrensmix („mixed-mode procedure“) angewendet (siehe Abschnitt 1.1.6. zu Tailored Design Methode). Die Befragung erfolgte entweder in postalisch-schriftlicher oder in telefonischer, vereinzelt in persönlich-mündlicher (face-to-face-) Form.

Die Befragung wurde in telefonischer Form durchgeführt, wenn die potentielle Zielperson (Fall bzw. Proxy) für eine schriftliche Befragung aufgrund von Schwierigkeiten mit dieser Befragungsart nicht gewonnen werden konnte, grundsätzlich aber bereit war an der Befragung teilzunehmen, sofern diese telefonisch erfolgte.

1.1.11. Befragungsinstrumente

Grundlage der Befragung waren standardisierte Fragebögen. Der Umstand, dass Informationen über aktive und verstorbene Fälle im Rahmen der Befragung gewonnen werden sollten, setzte voraus, dass jeweils zwei verschiedene Versionen des Fragebogens für die schriftliche und telefonische Befragung der aktiven und der verstorbenen Fälle entwickelt werden mussten. Das dritte Instrument war ein für die telefonische Befragung standardisierter Kurzfragebogen. Dieser wurde eingesetzt, wenn der/die potentielle Befragte unabhängig von der Befragungsart (schriftlich oder telefonisch) grundsätzlich die Teilnahme an der Befragung verweigerte, jedoch bereit war einige wenige Fragen telefonisch zu beantworten. Folgende Fragebögen kamen zum Einsatz:

1. Standardisierter Fragebogen für die schriftliche Befragung von aktiven Personen **(schriftlicher Fälle-Fragebogen)**;
2. Standardisierter Fragebogen für die schriftliche Befragung von Ehefrauen bei den bereits verstorbenen Personen **(Proxy-Fragebogen)**;
3. Standardisierter Fragebogen für die telefonische Befragung von aktiven Personen **(telefonischer Fälle-Fragebogen)**;
4. Standardisierter Fragebogen für die telefonische Befragung von Ehefrauen bei den bereits verstorbenen Personen **(telefonischer Proxy-Fragebogen)**;
5. Kurzversion der jeweiligen Fragebögen (3. und 4.) für die telefonische Befragung von Verweigerern **(Kurzfragebogen)**.

Entsprechend der Forschungsfragestellung bildeten die Reproduktions- und die Partnerschaftsbiographie die thematischen Schwerpunkte der Befragung von Fällen und Proxy. Gegenstand der Befragung war ebenfalls die Erhebung der Gesundheitsbiographie. Diese findet zwar keine Berücksichtigung bei der Bearbeitung der eigenen Forschungsfragestellung. Aus Gründen der Vollständigkeit wird aber an dieser Stelle auf den gesamten Inhalt des Fragebogens eingegangen.

Themen, die sowohl für Fälle als auch Proxy relevant sind, werden mit einem F (für Fälle) und einem P (für Proxy) kenntlich gemacht [F+P]; Themen, die entweder für Fälle oder Proxy relevant sind, werden mit einem F oder einem P kenntlich gemacht [F]; [P]. Die mit einem * gekennzeichneten Themen wurden für die Kurzversion der jeweiligen Fragebögen für die telefonische Befragung von Fällen und Proxy vorgesehen [F+P]*. Für die telefonische Befragung von Fällen und Proxys waren identische Themen und deshalb inhaltlich identische Fragen mit geringen Modifikationen entwickelt, die aus diesem Grund hier nicht dargestellt werden. Folgende Themen bildeten den Gegenstand der Befragung:

Gesundheit

- Allgemeine subjektive Gesundheit [F+P]*
- Schwere Krankheiten [F+P]*
- Häufige Krankheiten [F+P]
- Körpergewicht/Körpergröße [F+P]
- Funktionseinschränkungen [F]/Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12) [F]

Gesundheitsverhalten

- Rauchen nein/ja [F+P]*
- Alter Beginn Rauchen [F+P]
- (ggf.) Alter Ende Rauchen [F+P]
- Anzahl Zigaretten/Zigarren/Pfeifen durchschnittlich am Tag [F+P]
- Regelmäßig Sport nein/ja [F+P]

Gesundheitszustand letzter Lebensabschnitt [P]³⁵

- Erkrankung Todesursache nein/ja
- (ggf.) Dauer Beginn Erkrankung und Tod
- Welche Krankheit Todesursache

Familienstand und Partnerschaft

³⁵ Der Frageblock zum Thema „Gesundheitszustand letzter Lebensabschnitt“ war nur Bestandteil des Proxy-Fragebogens.

- Familienstand [F]*
- Anzahl bisheriger Ehen [F+P]*
- Aktuelle Partnerschaft ohne Ehe [F]*³⁶
- Dauer der aktuellen Partnerschaft [F]
- Geburtsjahr der Partnerin [F]
- Dauer der Ehe(n) [F+P]
- Grund Ende der Ehe (Scheidung oder Tod) [F+P]
- Geburtsjahr der Ehepartnerin(nen) [F+P]

Kinder

- Leibliche Kinder nein/ja [F+P]*
- Anzahl leibliche Kinder [F+P]*
- Geburtsmonat und -jahr, Geschlecht, Vitalstatus und ggf. Sterbemonat und -jahr des/der leiblichen Kindes/r [F+P]*
- Stief-, Adoptiv-, Pflegekinder nein/ja [F+P]*
- Anzahl Stief-, Adoptiv-, Pflegekinder [F+P]*

Eltern und Geschwister

- Geburtsmonat und -jahr leibliche Mutter/leiblicher Vater [F+P]
- Leibliche Geschwister nein/ja [F+P]
- Anzahl leibliche Geschwister [F+P]

Ausbildung und Beschäftigung

- Höchster allgemein bildender Schulabschluss [F+P]*
- Beruflicher Ausbildungsabschluss [F+P]*

Erwerbstätigkeit

³⁶ Die Angaben zur aktuellen Partnerin wurden nicht für Verheiratete mit Ehepartnerin zusammenlebend gestellt.

- Jahr erste Erwerbstätigkeit [F+P]
- Jahr letzte Erwerbstätigkeit [F+P]
- Art letzte Berufstätigkeit [F+P]*
- Einkommen [F+P]

Des Weiteren kamen die folgenden Befragungsunterlagen zum Einsatz: Alle Zielpersonen erhielten ein **Anschreiben**, in dem die Ziele der Studie erläutert und um die Teilnahme an der Studie gebeten wurde, eine **Datenschutzerklärung**, in der auf die Datenschutzbestimmungen hingewiesen wurde, ein weiteres **Motivationsschreiben** einer sogenannten Autoritätsperson, in diesem Fall des damals die Patienten behandelnden Arztes. Den Befragungsunterlagen wurde ebenfalls ein **Rückantwortkuvert** für den postalischen Rückversand der ausgefüllten Fragebögen mit dem Vermerk „Porto zahlt Empfänger“ beigelegt.

1.1.12. Befragungszeitraum/Befragungsregion

Die Befragung wurde im Zeitraum von Mitte Juli 2010 (Befragungsbeginn war der 20.07.2010) bis Anfang März 2011 (Befragungsende war der 07.03.2011) durchgeführt. Vor dem Hintergrund finanzieller Möglichkeiten wurde unter Berücksichtigung regionaler Gegebenheiten der Befragungspopulation (Wohnort) Einsparpotential im Hinblick auf die Modalitäten der Zustellung und des Rückerhalts der Fragebögen gesehen. Da Portokosten mit ca. 72% den Hauptteil an den gesamten Befragungskosten ausmachen, schien es angemessen, diese einzusparen und die Befragungsunterlagen in der Stadt Marburg und im Landkreis Marburg Biedenkopf an die Stadt Marburg angrenzenden Orten persönlich auszufahren und die ausgefüllten Fragebögen in der Stadt Marburg auch persönlich abzuholen. Um einen effizienten Befragungsablauf zu ermöglichen, wurden die Befragungspersonen zuvor nach räumlich-logistischen Gesichtspunkten in Cluster eingeteilt. Eine solche Vorgehensweise ist gerechtfertigt, denn es ist nicht davon auszugehen, dass die Art der Zustellung und des Rückerhalts der Fragebögen selbst einen Einfluss auf die Teilnahmebereitschaft der Befragungspersonen und damit auf die Rücklaufquote hat. In Abhängigkeit von der Befragungsregion (Stadt Marburg, Landkreis Marburg Biedenkopf ohne Stadt Marburg und außerhalb Landkreis Marburg Biedenkopf) wurde nach folgendem Schema vorgegangen:

Befragungsregion Stadt Marburg: In der Befragungsregion Stadt Marburg wurden die Fragebögen ausschließlich persönlich bei den Zielpersonen (Fälle und Proxy) abgegeben bzw. in den Briefkasten geworfen. Es wurden insgesamt 150 Fragebögen (116 Fälle; 34 Proxy) persönlich ausgeliefert. Bei einem Teil der Befragten sollten die Fragebögen persönlich wieder abgeholt werden (insgesamt 127 Fragebögen, davon 99 Fälle und 28 Proxy), bei einem anderen Teil der Befragten sollte der Rückversand auf postalischem Weg erfolgen (insgesamt 23 Fragebögen, davon 17 Fälle und 6 Proxy).

Befragungsregion Landkreis Marburg Biedenkopf: In der Befragungsregion Landkreis Marburg Biedenkopf wurden 143 Fragebögen (101 Fälle; 42 Proxy) persönlich ausgeliefert und 281 Fragebögen (211 Fälle; 70 Proxy) postalisch versendet. Der Rückerhalt der Fragebögen sollte hier bei allen Befragungspersonen (n=424) ausschließlich auf postalischem Wege erfolgen.

Befragungsregion außerhalb Landkreis Marburg Biedenkopf: In der Befragungsregion außerhalb des Landkreises Marburg Biedenkopf wurde ausschließlich ein postalischer Hinversand der Fragebögen vorgenommen und ein postalischer Rückversand vorgesehen. Es wurden insgesamt 276 Fragebögen (130 Fälle; 146 Proxy) postalisch versandt und es sollten entsprechend 276 Fragebögen wieder postalisch zurückgesandt werden. Einen Überblick über den Zustellungs- und Rückerhaltmodus der Fragebögen in Abhängigkeit von der Befragungsregion gibt Tabelle 10 wieder.

Befragungsregion		Zustellung		Rückerhalt (vorgesehen)	
		persönlich	postalisch	persönlich*	postalisch
Marburg	Fälle	n=116	-	n=99	n=17
	Proxy	n=34	-	n=28	n=6
Landkreis Marburg Biedenkopf	Fälle	n=101	n=211	-	n=312
	Proxy	n=42	n=70	-	n=112
Außerhalb Landkreis Marburg Biedenkopf	Fälle	-	n=130	-	n=130
	Proxy	-	n=146	-	n=146
		n=293	n=557	n=127	n=723

Tabelle 10: Zustellungs- und Rückerhaltmodus der Fragebögen nach Befragungsregion

*Persönlich meint hier nicht die Art der Teilnahme an der Befragung, etwa face-to-face, sondern bezieht sich auf den Abholmodus der Fragebögen. Dieser Modus setzt voraus, dass der Fragebogen vom Befragten bereits schriftlich ausgefüllt wurde.

Recherche Telefonnummern

Die Recherche von Telefonnummern im Örtlichen Telefonbuch war Voraussetzung für telefonische Kontaktaufnahmen mit den Befragungspersonen einschließlich telefonischer Nachfassaktionen und eine optionale telefonische Befragung mit Zielpersonen, die eine Teilnahme an der schriftlichen Befragung (Selbstaussüllfragebogen) ablehnten.

1.1.13. Befragungsdesign

Zur Wahrung von Qualitätsstandards im Rahmen von Erhebungen wurde die Befragung unter Anwendung der von Dillman (2007) aufgestellten Verfahren der Tailored Design Methode und der mixed-mode-survey Methode durchgeführt. Zielsetzung war die Anpassung dieser methodischen Empfehlungen an die eigene Befragungssituation unter Berücksichtigung der finanziellen und personellen Rahmenbedingungen. Unter Berücksichtigung regionaler Unterschiede bei der Art der Zustellung (persönlich, postalisch) und des vorgesehenen Rückerhalts (persönlich, postalisch) der Fragebögen stellt sich der Befragungsablauf für die drei resultierenden Vorgehensweisen „postalisch-postalisch“, „persönlich-persönlich“ und „persönlich-postalisch“ folgendermaßen dar:

Befragungsdesign postalisch-postalisch: Bei dieser Vorgehensweise wurden die Befragungsunterlagen den Befragungspersonen postalisch zugesandt mit der Bitte den Fragebogen auszufüllen und postalisch zurückzusenden. Zwei bis 3 Tage nach Erstversand der Befragungsunterlagen erfolgte die erste telefonische Kontaktaufnahme mit dem Ziel offene Fragen zu klären und zur Teilnahme zu motivieren. Hatten die Befragten bereits zu diesem Zeitpunkt definitiv keine Teilnahmebereitschaft an der schriftlichen Befragung signalisiert, wurde ihnen das telefonische Interview als alternative Befragungsform vorgeschlagen. Diejenigen, die auch diese Befragungsart ablehnten, wurden um ein telefonisches Kurzinterview gebeten. Wurde auch dieses abgelehnt, so endete an dieser Stelle die Befragung. Bei Befragten, die bei der ersten telefonischen Kontaktaufnahme Teilnahmebereitschaft signalisiert hatten, den Fragebogen aber innerhalb der 10-Tage-Frist nicht zurückgesendet hatten, erfolgte 10 Tage nach der ersten telefonischen Kontaktaufnahme die 1. telefonische Nachfaßaktion. Wurde auch innerhalb der nächsten 10 Tage kein Fragebogen zurückgesendet, so erfolgte eine 2. telefonische Nachfaßaktion. Bei jeder erneuten telefonischen Nachfaßaktion - es wurde solange telefonisch nachgefasst bis keine endgültige Verweigerung erfolgte - wurde im Falle einer signalisierten Nichtteilnahmebereitschaft die Möglichkeit einer telefonischen Befragung angeboten. Sollten die Befragten auch diese Befragungsart ablehnen, wurde um ein telefonisches Kurzinterview gebeten. Sollte auch dieses verweigert werden, so endete an dieser Stelle die Befragung.

Befragungsdesign persönlich-persönlich: Bei dieser Vorgehensweise wurden die Befragungsunterlagen den Zielpersonen persönlich zugestellt. Zwei bis 3 Tage nach Abgabe bzw. Einwurf der Befragungsunterlagen in den Briefkasten erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme zwecks Klärung möglicher Fragen und Motivation zur Teilnahme. Um die Abholung entsprechend den zeitlichen und personellen Kapazitäten steuern zu können wurde gleichzeitig ein Termin zur persönlichen Abholung der Fragebögen vereinbart. Haben die Befragten bereits zu diesem Zeitpunkt definitiv keine Teilnahmebereitschaft an der schriftlichen Befragung signalisiert, wurde ihnen das telefonische Interview als alternative Befragungsmethode angeboten. Diejenigen, die auch diese Befragungsart ablehnten, wurden um ein telefonisches Kurzinterview gebeten. Wurde auch dieses abgelehnt, so endete an dieser Stelle die Befragung.

Befragungsdesign persönlich-postalisch: Diese Vorgehensweise unterscheidet sich von der persönlich-persönlichen dahingehend, als dass die ausgefüllten Fragebögen nicht persönlich abgeholt wurden, sondern der Rückversand auf postalischem Weg erfolgen sollte. Auf diese beiden Möglichkeiten des Returnierung (persönliche Abholung und postalischer Versand) sind die Befragten im beiliegenden Anschreiben hingewiesen worden. Die Befragten wurden aber auch hier 2 bis 3 Tage nach Abgabe bzw. Einwurf der Fragebögen in den Briefkasten mit der gleichen Zielsetzung telefonisch kontaktiert wie bei der postalisch-postalischen Vorgehensweise, nur dass hier kein Termin zur Abholung ausgemacht, sondern auf Fragen der Befragten eingegangen wurde und bei potentiellen Nichtteilnehmern bereits zu diesem Zeitpunkt die Möglichkeit einer telefonischen Befragung realisiert werden sollte. Bei Befragten, die zum Zeitpunkt der ersten telefonischen Kontaktaufnahme eine Teilnahmebereitschaft signalisierten, den Fragebogen aber innerhalb der gebotenen Frist nicht zurückgesandt haben, erfolgte 10 Tage nach der ersten telefonischen Kontaktaufnahme die 1. telefonische Nachfaßaktion. Ab diesem Punkt gleicht die weitere Vorgehensweise jener der „postalisch-postalischen“.

Unabhängig von der Art der Zustellung der Befragungsunterlagen (persönlich oder postalisch) weicht die Vorgehensweise bei Befragten mit unbekannter Telefonnummer in einigen Punkten ab. Bei ihnen wurde 10 Tage nach dem postalischen Erstversand bzw. nach persönlicher Abgabe der Befragungsunterlagen direkt mit der 1. schriftlichen Nachfassaktion begonnen, ohne dass zuvor eine telefonische Kontaktaufnahme erfolgen konnte. Es wurde den Empfehlungen Dillmans (2007) folgend bis zu 3 Mal schriftlich nachgefasst. Ein Mixed-Mode-Verfahren konnte bei dieser Personengruppe nicht angewendet werden. Die Befragung konnte ausschließlich als postalische Befragung durchgeführt werden.

A.2. Syntax zur Extrapolation der Motilität nach 30 Min.

```
compute varxx=9999.
compute varyy=9999.
recode ant_b_10m to ant_b_2880m (sysmis=9999).
if (ant_b_2880m lt 9999)varxx=2880.
if (ant_b_2880m lt 9999)varyy=ant_b_2880m.
if (ant_b_2400m lt 9999)varxx=2400.
if (ant_b_2400m lt 9999)varyy=ant_b_2400m.
if (ant_b_1800m lt 9999)varxx=1800.
if (ant_b_1800m lt 9999)varyy=ant_b_1800m.
if (ant_b_1620m lt 9999)varxx=1620.
if (ant_b_1620m lt 9999)varyy=ant_b_1620m.
if (ant_b_1560m lt 9999)varxx=1560.
if (ant_b_1560m lt 9999)varyy=ant_b_1560m.
if (ant_b_1500m lt 9999)varxx=1500.
if (ant_b_1500m lt 9999)varyy=ant_b_1500m.
if (ant_b_1440m lt 9999)varxx=1440.
if (ant_b_1440m lt 9999)varyy=ant_b_1440m.
if (ant_b_1320m lt 9999)varxx=1320.
if (ant_b_1320m lt 9999)varyy=ant_b_1320m.
if (ant_b_1260m lt 9999)varxx=1260.
if (ant_b_1260m lt 9999)varyy=ant_b_1260m.
if (ant_b_1080m lt 9999)varxx=1080.
if (ant_b_1080m lt 9999)varyy=ant_b_1080m.
if (ant_b_960m lt 9999)varxx=960.
if (ant_b_960m lt 9999)varyy=ant_b_960m.
if (ant_b_720m lt 9999)varxx=720.
if (ant_b_720m lt 9999)varyy=ant_b_720m.
if (ant_b_690m lt 9999)varxx=690.
if (ant_b_690m lt 9999)varyy=ant_b_690m.
if (ant_b_540m_kör lt 9999)varxx=540.
if (ant_b_540m_kör lt 9999)varyy=ant_b_540m_kör.
if (ant_b_540m lt 9999)varxx=540.
if (ant_b_540m lt 9999)varyy=ant_b_540m.
if (ant_b_510m lt 9999)varxx=510.
if (ant_b_510m lt 9999)varyy=ant_b_510m.
if (ant_b_480m lt 9999)varxx=480.
if (ant_b_480m lt 9999)varyy=ant_b_480m.
if (ant_b_450m lt 9999)varxx=450.
if (ant_b_450m lt 9999)varyy=ant_b_450m.
if (ant_b_420m lt 9999)varxx=420.
if (ant_b_420m lt 9999)varyy=ant_b_420m.
if (ant_b_390m lt 9999)varxx=390.
if (ant_b_390m lt 9999)varyy=ant_b_390m.
if (ant_b_360m lt 9999)varxx=360.
if (ant_b_360m lt 9999)varyy=ant_b_360m.
if (ant_b_330m lt 9999)varxx=330.
```

```
if (ant_b_330m lt 9999)varyy=ant_b_330m.
if (ant_b_315m lt 9999)varxx=315.
if (ant_b_315m lt 9999)varyy=ant_b_315m.
if (ant_b_300m lt 9999)varxx=300.
if (ant_b_300m lt 9999)varyy=ant_b_300m.
if (ant_b_240m lt 9999)varxx=240.
if (ant_b_240m lt 9999)varyy=ant_b_240m.
if (ant_b_210m lt 9999)varxx=210.
if (ant_b_210m lt 9999)varyy=ant_b_210m.
if (ant_b_195m lt 9999)varxx=195.
if (ant_b_195m lt 9999)varyy=ant_b_195m.
if (ant_b_180m lt 9999)varxx=180.
if (ant_b_180m lt 9999)varyy=ant_b_180m.
if (ant_b_165m lt 9999)varxx=165.
if (ant_b_165m lt 9999)varyy=ant_b_165m.
if (ant_b_150m lt 9999)varxx=150.
if (ant_b_150m lt 9999)varyy=ant_b_150m.
if (ant_b_135m lt 9999)varxx=135.
if (ant_b_135m lt 9999)varyy=ant_b_135m.
if (ant_b_130m lt 9999)varxx=130.
if (ant_b_130m lt 9999)varyy=ant_b_130m.
if (ant_b_120m lt 9999)varxx=120.
if (ant_b_120m lt 9999)varyy=ant_b_120m.
if (ant_b_115m lt 9999)varxx=115.
if (ant_b_115m lt 9999)varyy=ant_b_115m.
if (ant_b_110m lt 9999)varxx=110.
if (ant_b_110m lt 9999)varyy=ant_b_110m.
if (ant_b_105m lt 9999)varxx=105.
if (ant_b_105m lt 9999)varyy=ant_b_105m.
if (ant_b_90m lt 9999)varxx=90.
if (ant_b_90m lt 9999)varyy=ant_b_90m.
if (ant_b_80m lt 9999)varxx=80.
if (ant_b_80m lt 9999)varyy=ant_b_80m.
if (ant_b_75m lt 9999)varxx=75.
if (ant_b_75m lt 9999)varyy=ant_b_75m.
if (ant_b_70m lt 9999)varxx=70.
if (ant_b_70m lt 9999)varyy=ant_b_70m.
if (ant_b_65m lt 9999)varxx=65.
if (ant_b_65m lt 9999)varyy=ant_b_65m.
if (ant_b_60m lt 9999)varxx=60.
if (ant_b_60m lt 9999)varyy=ant_b_60m.
if (ant_b_55m lt 9999)varxx=55.
if (ant_b_55m lt 9999)varyy=ant_b_55m.
if (ant_b_50m lt 9999)varxx=50.
if (ant_b_50m lt 9999)varyy=ant_b_50m.
if (ant_b_45m lt 9999)varxx=45.
if (ant_b_45m lt 9999)varyy=ant_b_45m.
if (ant_b_40m lt 9999)varxx=40.
```

```

if (ant_b_40m lt 9999)varyy=ant_b_40m.
if (ant_b_35m lt 9999)varxx=35.
if (ant_b_35m lt 9999)varyy=ant_b_35m.
if (ant_b_30m lt 9999)varxx=30.
if (ant_b_30m lt 9999)varyy=ant_b_30m.
if (ant_b_25m lt 9999)varxx=25.
if (ant_b_25m lt 9999)varyy=ant_b_25m.
if (ant_b_20m lt 9999)varxx=20.
if (ant_b_20m lt 9999)varyy=ant_b_20m.
if (ant_b_15m lt 9999)varxx=15.
if (ant_b_15m lt 9999)varyy=ant_b_15m.
if (ant_b_10m lt 9999)varxx=10.
if (ant_b_10m lt 9999)varyy=ant_b_10m.
missing values varxx varyy (9999).
execute.

```

* NonLinear - Expoential Model - Regression.

```

MODEL PROGRAM a=1 b=-0.01.
COMPUTE PRED_ = a*( exp(b*varxx)).
CNLR varyy
/OUTFILE='C:\TEMP\SPSSFNLR.TMP'
/PRED PRED_
/BOUNDS a > 0; b < 0
/SAVE PRED RESID
/CRITERIA STEPLIMIT 2 ISTEP 1E+20.

```

```

missing values ant_b_10m to ant_b_2880m ().
Compute Prop_Factor=Varyy/(PRED_).
if (ant_b_30m lt 9999) vary_y30=varyy.
if ((ant_b_30m = 9999)and(varxx lt 30)) vary_y30=min(varyy,(Prop_Factor)*66.476*exp(-
0.001*30)).
if ((ant_b_30m = 9999)and(varxx gt 30)) vary_y30=max(varyy,(Prop_Factor)*66.476*exp(-
0.001*30)).
recode vary_y30 (sysmis=9999).
missing values vary_y30 (9999).
missing values vary_y30 Concentration TotalNumber Normal_forms ().
recode vary_y30 Concentration TotalNumber Normal_forms (7777,8888,9999=sysmis).
compute auxilliary=0.
if
(
(((concentration ge 0)and(concentration lt 7777))and(vary_y30 lt 7777)and(TotalNumber lt
7777))
or
(((concentration ge 0)and(concentration lt 7777))and(vary_y30 lt 7777)and(Normal_forms lt
7777))
or
(((concentration ge 0)and(concentration lt 7777))and(Normal_forms lt

```

```
7777)and(TotalNumber lt 7777))  
)  
auxilliary=1.
```

```
TEMPORARY.
```

```
select if (auxilliary=1).
```

```
DATASET DECLARE imputedData.
```

```
MULTIPLE IMPUTATION vary_y30 Concentration TotalNumber Normal_forms/IMPUTE  
NIMPUTATIONS=10
```

```
/OUTFILE IMPUTATIONS = imputedData.
```

```
DATASET ACTIVATE imputedData.
```

```
sel if (imputation_ = 10).
```


	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	0,9473834	0,0453326	-1,13	0,259	0,8625722	1,040534
Geburtsjahr	0,9969861	0,0073854	-0,41	0,684	0,9826156	1,011567

n = 1177 Log likelihood = -2896,8051 LR = 1,44 Prob > chi2 = 0,4861 df = 2

Tabelle 65: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt (Gesamtpopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	0,999272	0,0005951	-1,22	0,221	0,9981063	1,000439
Geburtsjahr	0,9946095	0,0063132	-0,85	0,394	0,9823126	1,00706

n = 1396 Log likelihood = -3637,942 LR = 2,06 Prob > chi2 = 0,3576 df = 2

Tabelle 66: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt (Gesamtpopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	0,9406342	0,044971	-1,28	0,201	0,8564964	1,033037
Untersuchungsalter	1,113631**	0,007472	16,04	0,000	1,099082	1,128373

n = 1175 Log likelihood = -2848,942 LR = 214,48 Prob > chi2 = 0,0000 df = 2

Tabelle 67: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Gesamtpopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	0,9992722	0,0005968	-1,22	0,223	0,9981032	1,000443
Untersuchungsalter	1,000306**	0,0000168	18,25	0,000	1,000273	1,000339

n = 1394 Log likelihood = -3571,2905 LR = 277,61 Prob > chi2 = 0,0000 df = 2

Tabelle 68: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Gesamtpopulation)

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	1,009007	0,0060852	1,49	0,137	0,9971502	1,021004
Geburtsjahr	1,001029	0,0008668	1,19	0,235	0,9993312	1,002729
Konstante	11,61005	19,38407	1,47	0,142	0,4402237	306,1927

n = 1177 Log likelihood = -277,2235 LR = 2,98 Prob > chi2 = 0,2257 df = 2

Tabelle 69: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt (Gesamtpopulation)

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	1,000097	0,0000754	1,29	0,198	0,9999494	1,000245
Geburtsjahr	1,001244	0,0007473	1,67	0,096	0,9997807	1,00271
Konstante	7,592254	10,92551	1,41	0,159	0,4523376	127,4321

n = 1396 Log likelihood = -305,92618 LR = 4,46 Prob > chi2 = 0,1078 df = 2

Tabelle 70: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt (Gesamtpopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	0,9408087	0,0447762	-1,28	0,200	0,8570178	1,032792
Geburtsjahr	0,9923582	0,0065245	-1,17	0,243	0,9796524	1,005229
Konstante	2,61E-09	3,49E-08	-1,48	0,139	1,13E-20	602,9405

n = 1177 Log likelihood = -277,2235 LR = 2,98 Prob > chi2 = 0,2257 df = 2

Tabelle 71: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt (Gesamtpopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	0,9992351	0,000593	-1,29	0,197	0,9980735	1,000398
Geburtsjahr	0,9902434	0,0056724	-1,71	0,087	0,9791878	1,001424
Konstante	1,15E-07	1,33E-06	-1,37	0,169	1,45E-17	905,088

n = 1396 Log likelihood = -305,92618 LR = 4,46 Prob > chi2 = 0,1078 df = 2

Tabelle 72: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt (Gesamtpopulation)

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	1,018076	0,014288	1,28	0,202	0,990454	1,046469
Untersuchungsalter	0,9722261**	0,0018392	-14,89	0,000	0,968628	0,9758376
Konstante	136,2899	9,775613	68,52	0,000	118,4159	156,8619

n = 1175 Log likelihood = -684,43173 LR = 177,70 Prob > chi2 = 0,0000 df = 2

Tabelle 73: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Gesamtpopulation)

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	1,000237	0,0001736	1,37	0,172	0,9998971	1,000578
Untersuchungsalter	0,999921**	4,62E-06	-17,08	0,000	0,999912	0,9999301
Konstante	136,2616	8,702727	76,95	0,000	120,229	154,4322

n = 1394 Log likelihood = -951,78232 LR = 205,93 Prob > chi2 = 0,0000 df = 2

Tabelle 74: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Gesamtpopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	0,9240586	0,0441115	-1,65	0,098	0,8415231	1,014689
Untersuchungsalter	1,000263**	0,0000182	14,47	0,000	1,000228	1,000299
Konstante	4,98E-08	3,17E-08	-26,40	0,000	1,43E-08	1,74E-07

n = 1180 Log likelihood = -687,84139 LR = 178,49 Prob > chi2 = 0,0000 df = 2

Tabelle 75: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Gesamtpopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	0,9991768	0,0006013	-1,37	0,171	0,9979991	1,000356
Untersuchungsalter	1,000274**	0,0000165	16,56	0,000	1,000242	1,000306
Konstante	3,94E-08	2,30E-08	-29,19	0,000	1,25E-08	1,24E-07

n = 1394 Log likelihood = -809,03042 LR = 230,20 Prob > chi2 = 0,0000 df = 2

Tabelle 76: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Gesamtpopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	1,088529	0,080814	1,14	0,253	0,9411215	1,259026
fekund	1,136041	0,183482	0,79	0,430	0,8277825	1,559091
Geburtsjahr	0,9968567	0,015515	-0,20	0,840	0,966907	1,027734

n = 524 Log likelihood = -899,74109 LR = 1,91 Prob > chi2 = 0,5909 df = 3

Tabelle 77: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	1,085414	0,0808598	1,10	0,271	0,937959	1,256051
Geburtsjahr	0,9971741	0,0155411	-0,18	0,856	0,9671746	1,028104

n = 524 Log likelihood = -791,27164 LR = 1,22 Prob > chi2 = 0,5430 df = 2

Tabelle 78: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt. Stratifiziert nach Fekundität (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	0,9762668	0,1012507	-0,23	0,817	0,7966887	1,196323
fekund	1,120816	0,1822485	0,70	0,483	0,8149408	1,541497
GesamtfertilitätXfekund	1,265527	0,1863137	1,60	0,110	0,9483212	1,688834
Geburtsjahr	0,9979564	0,0156228	-0,13	0,896	0,9678012	1,029051

n = 524 Log likelihood = -898,45582 LR = 4,48 Prob > chi2 = 0,3446 df = 4

Tabelle 79: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
GesamtfertilitätXfekund	1,248478*	0,1324914	2,09	0,037	1,014027	1,537137
Geburtsjahr	0,9973225	0,0155525	-0,17	0,863	0,9673013	1,028275

n = 526 Log likelihood = -899,79718, LR = 4,00 Prob > chi2 = 0,1353 df = 2

Tabelle 80: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte) (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	1,00876	0,00096	0,91	0,363	0,99899	1,00276
fekund	1,15123	0,16622	0,98	0,329	0,86748	1,5278
Geburtsjahr	1,00588	0,01466	0,40	0,688	0,97754	1,03503

n = 630 Log likelihood = -1137,9738 LR = 1,63 Prob > chi2 = 0,6537 df = 3

Tabelle 81: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	1,0008	0,00096	0,87	0,386	0,9989436	1,00273
Geburtsjahr	1,005	0,01465	0,35	0,728	0,9767738	1,03422

n = 630 Log likelihood = -1001,2495 LR = 0,83 Prob > chi2 = 0,6603 df = 2

Tabelle 82: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt. Stratifiziert nach Fekundität (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
KonzentrationXfekund	1,002427*	0,0011341	2,14	0,032	1,000207	1,004652
Geburtsjahr	1,006373	0,0146949	0,44	0,663	0,9779802	1,035591

n = 630 Log likelihood = -1136,7834 LR = 4,01 Prob > chi2 = 0,1349 df = 2

Tabelle 83: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte) (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	0,9993721	0,0014045	-0,45	0,655	0,9966232	1,002129
fekund	0,958778	0,175715	-0,23	0,818	0,6694507	1,373149
KonzentrationXfekund	1,003063	0,0019008	1,61	0,107	0,9993444	1,006796
Geburtsjahr	1,006311	0,014724	0,43	0,667	0,977862	1,035587

n = 630 Log likelihood = -1136,6808 LR = 4,21 Prob > chi2 = 0,3782 df = 4

Tabelle 84: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	0,8871414	0,1378853	-0,77	0,441	0,6541743	1,203074
fekund	1,096568	0,1596923	0,63	0,527	0,8242819	1,458799
Untersuchungsalter	1,000309**	0,0000348	8,89	0,000	1,000241	1,000377
n = 629 Log likelihood = -1111,0746 LR = 72,17 Prob > chi2 = 0,0000 df = 3						

Tabelle 85: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Ref. = Fertile (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	0,8995253	0,1405795	-0,68	0,498	0,6621952	1,221914
Untersuchungsalter	1,000303**	0,0000351	8,64	0,000	1,000235	1,000372
n = 629 Log likelihood = -975,9769 LR = 68,44 Prob > chi2 = 0,0000 df = 2						

Tabelle 86: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Stratifiziert nach Fekundität. Ref. = Fertile (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	0,7858608	0,1686938	-1,12	0,262	0,5159714	1,196921
Untersuchungsalter	1,000269**	0,000064	4,20	0,000	1,000143	1,000395
n = 268 Log likelihood = -438,38424 LR = 20,17 Prob > chi2 = 0,0000 df = 2						

Tabelle 87: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Kinderlose. Ref. = Fertile (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	1,037517	0,232444	0,16	0,869	0,668795	1,609524
Untersuchungsalter	1,00032**	0,000042	7,61	0,000	1,000237	1,000402
n = 361 Log likelihood = -537,06281 LR = 49,33 Prob > chi2 = 0,0000 df = 2						

Tabelle 88: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Väter. Ref. = Fertile (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	0,9814837	0,2182825	-0,08	0,933	0,63471	1,517717
fekund	1,171172	0,2098385	0,88	0,378	0,8243493	1,663912
fertilXfekund	0,8272246	0,2520062	-0,62	0,534	0,455316	1,502913
Untersuchungsalter	1,00031**	0,0000349	8,89	0,000	1,000242	1,000378
n = 629 Log likelihood = -1110,882 LR = 72,55 Prob > chi2 = 0,0000 df = 4						

Tabelle 89: Cox-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	1,084748	0,0813174	1,09	0,278	0,9365248	1,256431
fekund	1,091776	0,1763044	0,54	0,587	0,7955689	1,498266
Untersuchungsalter	1,000326**	0,0000368	8,86	0,000	1,000254	1,000398

n = 523 Log likelihood = -87617364 LR = 67,36 Prob > chi2 = 0,0000 df = 3

Tabelle 90: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	1,083178	0,0816418	1,06	0,289	0,9344211	1,255616
Untersuchungsalter	1,00032**	0,0000369	8,68	0,000	1,000248	1,000393

n = 523 Log likelihood = -769,25103 LR = 64,51 Prob > chi2 = 0,0000 df = 2

Tabelle 91: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Stratifiziert nach Fekundität. (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	0,9780635	0,1023759	-0,21	0,832	0,7966546	1,200782
fekund	1,075044	0,1748936	0,44	0,656	0,7815352	1,478782
GesamtfertilitätXfekund	1,250286	0,1862324	1,50	0,134	0,9337298	1,674162
Untersuchungsalter	1,000325**	0,0000368	8,83	0,000	1,000253	1,000397

n = 523 Log likelihood = -875,04572 LR = 69,62 Prob > chi2 = 0,0000 df = 4

Tabelle 92: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
GesamtfertilitätXfekund	1,232412*	0,1307553	1,97	0,049	1,001028	1,517281
Untersuchungsalter	1,000325**	0,0000367	8,86	0,000	1,000253	1,000397

n = 525 Log likelihood = -876,23702 LR = 69,46 Prob > chi2 = 0,0000 df = 2

Tabelle 93: Cox-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte) (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	1,000859	0,0009584	0,90	0,370	0,998982	1,002739
fekund	1,09056	0,1570916	0,60	0,547	0,8223121	1,446313
Untersuchungsalter	1,000314**	0,0000344	9,13	0,000	1,000246	1,000381

n = 629 Log likelihood = -1110,9893 LR = 72,34 Prob > chi2 = 0,0000 df = 3

Tabelle 94: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	1,000856	0,000969	0,88	0,377	0,9989583	1,002757
Untersuchungsalter	1,000307**	0,0000347	8,86	0,000	1,000239	1,000375

n = 629 Log likelihood = -975,83415 LR = 68,73 Prob > chi2 = 0,0000 df = 2

Tabelle 95: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Stratifiziert nach Fekundität

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	0,999337	0,0014042	-0,47	0,637	0,9965887	1,002093
fekund	0,9053666	0,166145	-0,54	0,588	0,6318579	1,297268
KonzentrationXfekund	1,003085	0,0018954	1,63	0,103	0,9993766	1,006807
Untersuchungsalter	1,000312**	0,0000343	9,08	0,000	1,000244	1,000379

n = 629 Log likelihood = -1109,6711 LR = 74,97 Prob > chi2 = 0,0000 df = 4

Tabelle 96: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
KonzentrationXfekund	1,002211*	0,0011318	1,96	0,050	0,9999955	1,004432
Untersuchungsalter	1,000312**	0,0000344	9,08	0,000	1,000245	1,00038

n = 629 Log likelihood = -1109,8481 LR = 74,62 Prob > chi2 = 0,0000 df = 2

Tabelle 97: Cox-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte) (Befragungspopulation)

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	1,013606	0,017538	0,78	0,435	0,9798083	1,048569
fekund	0,9851495	0,0163293	-0,90	0,367	0,953659	1,01768
Geburtsjahr	0,9991377	0,0014462	-0,60	0,551	0,9963073	1,001976
Konstante	455,1472	1271,296	2,19	0,028	1,90816	108564,8

n = 630 Log likelihood = -148,63644 LR = 1,44 Prob > chi2 = 0,6953 df = 3

Tabelle 98: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Ref. = Fertile (Befragungspopulation)

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	0,9896458	0,008449	-1,22	0,223	0,9732237	1,006345
fekund	0,9868492	0,0182521	-0,72	0,474	0,9517163	1,023279
Geburtsjahr	0,9996206	0,001593	-0,24	0,812	0,9965032	1,002748
Konstante	179,9491	553,3393	1,69	0,091	0,4342348	74571,81

n = 524 Log likelihood = -123,94229 LR = 1,92 Prob > chi2 = 0,5902 df = 3

Tabelle 99: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt (Befragungspopulation)

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	0,9998996	0,0001095	-0,92	0,360	0,9996849	1,000114
fekund	0,9858072	0,0161277	-0,87	0,382	0,954699	1,017929
Geburtsjahr	0,9991722	0,0014469	-0,57	0,567	0,9963403	1,002012
Konstante	430,2615	1202,331	2,17	0,030	1,799362	102883,7

n = 630 Log likelihood = -148,54256 LR = 1,63 Prob > chi2 = 0,6523 df = 3

Tabelle 100: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt (Befragungspopulation)

	Coef.	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	0,0133424	0,0169571	0,79	0,431	-0,0198928	0,0465776
Geburtsjahr	-0,0009551	0,0014491	-0,66	0,510	-0,0037953	0,0018852
_Sfekund_1	-0,0311261	0,0206736	-1,51	0,132	-0,0716456	0,0093934
Konstante	6,307551	2,797085	2,26	0,024	0,8253659	11,78974

n = 630 Log likelihood = -147,75741 LR = 2,82 Prob > chi2 = 0,4198 df = 3

Tabelle 101: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Stratifiziert nach Fekundität. Ref. = Fertile (Befragungspopulation)

	Coef.	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	-0,0111591	0,0084876	-1,31	0,189	-0,0277946	0,0054764
Geburtsjahr	-0,0004749	0,0016016	-0,30	0,767	-0,0036139	0,0026641
_Sfekund_1	-0,0250585	0,0225531	-1,11	0,267	-0,0692619	0,0191448
Konstante	5,382266	3,091031	1,74	0,082	-0,6760427	11,44058

n = 524 Log likelihood = -123,56108 LR = 2,65 Prob > chi2 = 0,4495 df = 3

Tabelle 102: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt. Stratifiziert nach Fekundität (Befragungspopulation)

	Coef.	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	-0,0001149	0,000109	-1,05	0,292	-0,0003284	0,0000987
Geburtsjahr	-0,0009324	0,0014494	-0,64	0,520	-0,0037732	0,0019083
_Sfekund_1	-0,031979	0,0207178	-1,54	0,123	-0,0725852	0,0086273
Konstante	6,275818	2,797709	2,24	0,025	0,7924092	11,75923

n = 630 Log likelihood = -147,54137 LR = 3,25 Prob > chi2 = 0,3540 df = 3

Tabelle 103: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt. Stratifiziert nach Fekundität (Befragungspopulation)

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	1,004877	0,0249627	0,20	0,845	0,9571235	1,055014
fekund	0,9794808	0,0200535	-1,01	0,311	0,9409548	1,019584
fertilXfekund	1,016529	0,0349599	0,48	0,634	0,9502669	1,087411
Geburtsjahr	0,9991082	0,0014475	-0,62	0,538	0,9962752	1,001949
Konstante	483,0227	1350,495	2,21	0,027	2,014057	115841,3

n = 630 Log likelihood = -148,52328 LR = 1,67 Prob > chi2 = 0,7962 df = 4

Tabelle 104: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
GesamtfertilitätXfekund	0,9745337	0,0165376	-1,52	0,128	0,9426537	1,007492
Gesamtfertilität	1,001285	0,0117936	0,11	0,913	0,9784346	1,024669
fekund	0,9883934	0,0183683	-0,63	0,530	0,95304	1,025058
Geburtsjahr	0,9994695	0,0015933	-0,33	0,739	0,9963516	1,002597
Konstante	240,7296	740,4884	1,78	0,075	0,5797205	99963,24

n = 524 Log likelihood = -122,77486 LR = 4,25 Prob > chi2 = 0,3732 df = 4

Tabelle 105: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	1,000068	0,000159	0,43	0,669	0,9997565	1,00038
fekund	1,006432	0,0208905	0,31	0,757	0,9663091	1,048221
KonzentrationXfekund	0,9996526	0,0002166	-1,60	0,109	0,9992282	1,000077
Geburtsjahr	0,9991067	0,0014472	-0,62	0,537	0,9962743	1,001947
Konstante	482,812	1349,641	2,21	0,027	2,015347	115666,1

n = 630 Log likelihood = -147,25612 LR = 4,20 Prob > chi2 = 0,3791 df = 4

Tabelle 106: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
GesamtfertilitätXfekund	0,9746645*	0,0120453	-2,08	0,038	0,9513398	0,998561
Geburtsjahr	0,999522	0,0015937	-0,30	0,764	0,9964032	1,00265
Konstante	216,7595	666,8381	1,75	0,080	0,5216093	90076,42

n = 526 Log likelihood = -123,96287 LR = 3,90 Prob > chi2 = 0,1421 df = 2

Tabelle 107: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte) (Befragungspopulation)

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
KonzentrationXfekund	0,9997284*	0,0001303	-2,08	0,037	0,9994731	0,9999837
Geburtsjahr	0,9991053	0,0014448	-0,62	0,536	0,9962775	1,001941
Konstante	486,6316	1357,85	2,22	0,027	2,051585	115427,9

n = 630 Log likelihood = -147,35677 LR = 4,00 Prob > chi2 = 0,1351 df = 2

Tabelle 108: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte) (Befragungspopulation)

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	0,8882294	0,1346329	-0,78	0,434	0,6599404	1,195489
fekund	1,140223	0,1655653	0,90	0,366	0,8578113	1,515612
Geburtsjahr	1,007595	0,013021	0,59	0,558	0,9823944	1,033441
Konstante	4,86E-24	1,28E-22	-2,05	0,041	2,21E-46	0,1067489

n = 630 Log likelihood = -148,63644 LR = 1,44 Prob > chi2 = 0,6953 df = 3

Tabelle 109: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Ref. = Fertile (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	1,094746	0,0811629	1,22	0,222	0,9466872	1,265961
fekund	1,122024	0,1803313	0,72	0,474	0,8188365	1,537471
Geburtsjahr	1,003306	0,0140175	0,24	0,813	0,9762045	1,031159
Konstante	2,44E-20	6,91E-19	-1,59	0,112	1,67E-44	35596,57

n = 524 Log likelihood = -123,94229 LR = 1,92 Prob > chi2 = 0,5902 df = 3

Tabelle 110: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt (Befragungspopulation)

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	1,000882	0,0009621	0,92	0,359	0,9989977	1,002769
fekund	1,133704	0,162671	0,87	0,382	0,855784	1,501881
Geburtsjahr	1,007297	0,0130253	0,56	0,574	0,9820888	1,033152
Konstante	7,56E-24	1,99E-22	-2,03	0,043	3,35E-46	0,1705515

n = 630 Log likelihood = -148,54256 LR = 1,63 Prob > chi2 = 0,6523 df = 3

Tabelle 111: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt (Befragungspopulation)

	Coef.	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	-0,1137926	0,1515708	-0,75	0,453	-0,410866	0,1832807
Geburtsjahr	0,0076239	0,0129618	0,59	0,556	-0,0177807	0,0330285
_Sfekund_1	-5,625385	4,517802	-1,25	0,213	-14,48012	3,229345
Konstante	-51,29612	26,31181	-1,95	0,051	-102,8663	0,2740755

n = 630 Log likelihood = -147,8154 LR = 2,51 Prob > chi2 = 0,4743 df = 3

Tabelle 112: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Stratifiziert nach Fekundität. Ref. = Fertile (Befragungspopulation)

	Coef.	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	0,0904847	0,0744219	1,22	0,224	-0,0553795	0,236349
Geburtsjahr	0,0031922	0,0139856	0,23	0,819	-0,0242191	0,0306035
_Sfekund_1	-3,500892	5,088137	-0,69	0,491	-13,47346	6,471673
Konstante	-43,60407	28,45232	-1,53	0,125	-99,3696	12,16145

n = 524 Log likelihood = -123,68662 LR = 1,94 Prob > chi2 = 0,5844 df = 3

Tabelle 113: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt. Stratifiziert nach Fekundität (Befragungspopulation)

	Coef.	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	0,0008809	0,0009656	0,91	0,362	-0,0010117	0,0027735
Geburtsjahr	0,007361	0,0129694	0,57	0,570	-0,0180585	0,0327804
_Sfekund_1	-5,710119	4,523785	-1,26	0,207	-14,57657	3,156336
Konstante	-50,88133	26,32049	-1,93	0,053	-102,4685	0,7058779

n = 630 Log likelihood = -147,70103 LR = 2,73 Prob > chi2 = 0,4344 df = 3

Tabelle 114: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt. Stratifiziert nach Fekundität (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	0,9582195	0,2087729	-0,20	0,845	0,6251852	1,46866
fekund	1,199439	0,2150587	1,01	0,310	0,8440306	1,704504
fertilXfekund	0,866066	0,2611531	-0,48	0,633	0,479601	1,563947
Geburtsjahr	1,007857	0,013045	0,60	0,545	0,9826106	1,033752
Konstante	2,87E-24	7,55E-23	-2,06	0,039	1,21E-46	0,0682845

n = 630 Log likelihood = -148,52328 LR = 1,67 Prob > chi2 = 0,7962 df = 4

Tabelle 115: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
GesamtfertilitätXfekund	1,259352	0,1893074	1,53	0,125	0,9379797	1,690834
Gesamtfertilität	0,9998345	0,0975129	0,00	0,999	0,8258692	1,210445
fekund	1,099628	0,1782953	0,59	0,558	0,8002591	1,510987
Geburtsjahr	1,004075	0,0140883	0,29	0,772	0,9768389	1,032071
Konstante	5,16E-21	1,47E-19	-1,64	0,101	2,79E-45	9569,383

n = 524 Log likelihood = -122,7864 LR = 4,23 Prob > chi2 = 0,3761 df = 4

Tabelle 116: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	0,9994018	0,0013959	-0,43	0,668	0,9966696	1,002141
fekund	0,945194	0,1724365	-0,31	0,757	0,6610465	1,351481
KonzentrationXfekund	1,00306	0,0019025	1,61	0,107	0,9993377	1,006795
Geburtsjahr	1,007887	0,0130729	0,61	0,545	0,9825881	1,033838
Konstante	2,55E-24	6,71E-23	-2,06	0,039	9,63E-47	0,0674432

n = 630 Log likelihood = -147,25612 LR = 4,20 Prob > chi2 = 0,3791 df = 4

Tabelle 117: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
GesamtfertilitätXfekund	1,250292	0,1339344	2,09	0,037	1,013511	1,54239
Geburtsjahr	1,004171	0,0140781	0,30	0,767	0,9769538	1,032146
Konstante	4,64E-21	1,32E-19	-1,64	0,100	2,63E-45	8179,517

n = 526 Log likelihood = -123,96287 LR = 3,90 Prob > chi2 = 0,1421 df = 2

Tabelle 118: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte) (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
KonzentrationXfekund	1,002392*	0,0011431	2,09	0,036	1,000154	1,004635
Geburtsjahr	1,007902	0,0130551	0,61	0,543	0,9826369	1,033817
Konstante	2,35E-24	6,17E-23	-2,07	0,039	9,53E-47	0,057804

n = 630 Log likelihood = -147,35677 LR = 4,00 Prob > chi2 = 0,1351 df = 2

Tabelle 119: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Geburt. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte) (Befragungspopulation)

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	1,020813	0,0375627	0,56	0,576	0,9497836	1,097154
fekund	0,9737516	0,0337468	-0,77	0,443	0,9098055	1,042192
Untersuchungsalter	0,9999303**	8,12E-06	-8,58	0,000	0,9999144	0,9999462
Konstante	126,463	13,94311	43,90	0,000	101,8861	156,9685

n = 629 Log likelihood = -296,70711 LR = 64,24 Prob > chi2 = 0,0000 df = 3

Tabelle 120: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Befragungspopulation)

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	0,9806193	0,0182398	-1,05	0,293	0,9455138	1,017028
fekund	0,9721832	0,0383191	-0,72	0,474	0,8999069	1,050264
Untersuchungsalter	0,9999242**	8,83E-06	-8,59	0,000	0,9999068	0,9999415
Konstante	138,8688	16,70799	41,01	0,000	109,6964	175,7992

n = 523 Log likelihood = -248,46942 LR = 61,47 Prob > chi2 = 0,0000 df = 3

Tabelle 121: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Befragungspopulation)

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	0,9998157	0,0002326	-0,79	0,428	0,9993598	1,000272
fekund	0,9739048	0,03336	-0,77	0,440	0,9106668	1,041534
Untersuchungsalter	0,9999296**	8,00E-06	-8,80	0,000	0,9999139	0,9999453
Konstante	129,9481	14,078	44,93	0,000	105,0884	160,6887

n = 629 Log likelihood = -296,56192 LR = 64,53 Prob > chi2 = 0,0000 df = 3

Tabelle 122: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Befragungspopulation)

	Coef.	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	0,0222924	0,035786	0,62	0,533	-0,0478468	0,0924316
Untersuchungsalter	-0,0000686**	8,31E-06	-8,26	0,000	-0,0000849	-0,0000524
_Sfekund_1	-0,0669355	0,0432768	-1,55	0,122	-0,1517565	0,0178856
Konstante	4,84713	0,1122107	43,20	0,000	4,627201	5,067059

n = 629 Log likelihood = -295,47211 LR = 64,36 Prob > chi2 = 0,0000 df = 3

Tabelle 123: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Stratifiziert nach Fekundität. Ref. = Fertile (Befragungspopulation)

	Coef.	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	-0,0211986	0,0184593	-1,15	0,251	-0,0573782	0,014981
Untersuchungsalter	-0,0000759**	8,93e-06	-8,50	0,000	-0,0000934	-0,0000584
_Sfekund_1	-0,0524766	0,0482526	-1,09	0,277	-0,1470499	0,0420967
Konstante	4,944973	0,1224392	40,39	0,000	4,704997	5,18495

n = 523 Log likelihood = -248,12659 LR = 61,94 Prob > chi2 = 0,0000 df = 3

Tabelle 124: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Stratifiziert nach Fekundität (Befragungspopulation)

	Coef.	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	-0,0002252	0,0002296	-0,98	0,327	-0,0006753	0,0002249
Untersuchungsalter	-0,0000693**	8,21E-06	-8,45	0,000	-0,0000854	-0,0000532
_Sfekund_1	-0,0694151	0,0433009	-1,60	0,109	-0,1542833	0,0154531
Konstante	4,87836	0,110752	44,05	0,000	4,66129	5,09543

n = 629 Log likelihood = -295,20858 LR = 64,89 Prob > chi2 = 0,0006 df = 3

Tabelle 125: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Stratifiziert nach Fekundität (Befragungspopulation)

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	0,9944871	0,0522266	-0,11	0,916	0,8972167	1,102303
fekund	0,9572061	0,040873	-1,02	0,306	0,8803571	1,040764
fertilXfekund	1,050122	0,0754146	0,68	0,496	0,9122428	1,20884
Untersuchungsalter	0,9999301**	8,13E-06	-8,60	0,000	0,9999142	0,999946
Konstante	127,6682	14,21948	43,54	0,000	102,6307	158,8138

n = 629 Log likelihood = -296,47634 LR = 64,70 Prob > chi2 = 0,0000 df = 4

Tabelle 126: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	1,006604	0,0261492	0,25	0,800	0,9566356	1,059183
fekund	0,9759209	0,0387147	-0,61	0,539	0,9029164	1,054828
GesamtfertilitätXfekund	0,9459214	0,0349123	-1,51	0,132	0,8799109	1,016884
Untersuchungsalter	0,9999245**	8,80E-06	-8,57	0,000	0,9999072	0,9999418
Konstante	137,9792	16,5367	41,11	0,000	109,0932	174,5137

n = 523 Log likelihood = -247,32273 LR = 63,76 Prob > chi2 = 0,0000 df = 4

Tabelle 127: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	1,000208	0,0003409	0,61	0,541	0,9995405	1,000877
fekund	1,021403	0,0445348	0,49	0,627	0,9377416	1,112527
KonzentrationXfekund	0,9992063	0,0004581	-1,73	0,083	0,9983089	1,000105
Untersuchungsalter	0,99993**	7,97E-06	-8,79	0,000	0,9999144	0,9999456
Konstante	125,9133	13,60116	44,77	0,000	101,8884	155,6032

n = 629 Log likelihood = -295,06288 LR = 19,24 Prob > chi2 = 0,0000 df = 4

Tabelle 128: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
GesamtfertilitätXfekund	0,9499165	0,0250348	-1,95	0,051	0,9020949	1,000273
Untersuchungsalter	0,9999244**	8,78E-06	-8,62	0,000	0,9999072	0,9999416
Konstante	137,1971	16,13191	41,86	0,000	108,9579	172,7551

n = 525 Log likelihood = -248,46454 LR = 63,49 Prob > chi2 = 0,0000 df = 2

Tabelle 129: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte) (Befragungspopulation)

	TR	SE	z	P>z	95% CI	
KonzentrationXfekund	0,9994432*	0,0002726	-2,04	0,041	0,9989092	0,9999775
Untersuchungsalter	0,9999299**	7,98E-06	-8,78	0,000	0,9999142	0,9999455
Konstante	128,1728	13,41789	46,36	0,000	104,3968	157,3638

n = 629 Log likelihood = -295,2776 LR = 67,10 Prob > chi2 = 0,0000 df = 2

Tabelle 130: AFT Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte) (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	0,9170628	0,1417687	-0,56	0,575	0,6773481	1,241613
fekund	1,118285	0,1624456	0,77	0,442	0,8412094	1,486622
Untersuchungsalter	1,000293**	0,000035	8,37	0,000	1,000224	1,000362
Konstante	1,46E-09	1,72E-09	-17,35	0,000	1,47E-10	1,46E-08

n = 629 Log likelihood = -296,70711 LR = 64,24 Prob > chi2 = 0,0000 df = 3

Tabelle 131: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Ref. = Fertile (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	1,077291	0,0813251	0,99	0,324	0,9291276	1,24908
fekund	1,115194	0,1791132	0,68	0,497	0,8140242	1,527789
Untersuchungsalter	1,000311**	0,000037	8,43	0,000	1,000239	1,000384
Konstante	1,80E-09	2,27E-09	-16,02	0,000	1,54E-10	2,12E-08

n = 525 Log likelihood = -249,49512 LR = 61,43 Prob > chi2 = 0,0000 df = 3

Tabelle 132: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	1,000775	0,0009784	0,79	0,428	0,9988597	1,002695
fekund	1,117588	0,1605192	0,77	0,439	0,8433811	1,480949
Untersuchungsalter	1,000296	0,0000345	8,57	0,000	1,000228	1,000364
Konstante	1,30E-09	1,52E-09	-17,47	0,000	1,31E-10	1,29E-08

n = 629 Log likelihood = -296,56192 LR = 64,53 Prob > chi2 = 0,0000 df = 3

Tabelle 133: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
subfertil	0,953934	0,2101466	-0,21	0,830	0,6194456	1,46904
fekund	1,185252	0,2118673	0,95	0,342	0,8349409	1,68254
fertilXfekund	0,8702114	0,2622985	-0,46	0,645	0,4820102	1,571062
Untersuchungsalter	0,9999898	0,0000329	-0,31	0,755	0,9999254	1,000054
Konstante	2,21E-17	4,86E-17	-17,48	0,000	3,00E-19	1,63E-15

n = 629 Log likelihood = -148,49239 LR = 1,37 Prob > chi2 = 0,8488 df = 4

Tabelle 134: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Gesamtfertilität	0,9962038	0,0988219	-0,04	0,969	0,8201822	1,210002
fekund	1,098032	0,1776662	0,58	0,563	0,7996265	1,507798
GesamtfertilitätXfekund	1,242667	0,1794344	1,50	0,132	0,9363667	1,649164
Untersuchungsalter	1,00001**	0,0000346	0,29	0,774	0,9999421	1,000078
Konstante	2,14E-17	5,14E-17	-15,97	0,000	1,92E-19	2,38E-15

n = 525 Log likelihood = -123,62891 LR = 4,22 Prob > chi2 = 0,3776 df = 4

Tabelle 135: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
Konzentration	0,9993909	0,0013906	-0,44	0,661	0,9966691	1,00212
fekund	0,9352892	0,1706907	-0,37	0,714	0,6540355	1,33749
KonzentrationXfekund	1,003063	0,0018971	1,62	0,106	0,9993521	1,006789
Untersuchungsalter	0,9999908	0,0000322	-0,28	0,776	0,9999276	1,000054
Konstante	2,09E-17	4,61E-17	-17,47	0,000	2,81E-19	1,56E-15

n = 629 Log likelihood = -147,2237 LR = 3,91 Prob > chi2 = 0,4182 df = 4

Tabelle 136: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (mit Haupteffekten) (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
GesamtfertilitätXfekund	1,233404*	0,1316691	1,97	0,049	1,000546	1,520454
Untersuchungsalter	1,000309**	0,0000367	8,42	0,000	1,000237	1,000381
Konstante	1,88E-09	2,36E-09	-16,01	0,000	1,60E-10	2,20E-08

n = 525 Log likelihood = -248,46454 LR = 63,49 Prob > chi2 = 0,0000 df = 2

Tabelle 137: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte) (Befragungspopulation)

	HR	SE	z	P>z	95% CI	
KonzentrationXfekund	1,002347*	0,0011427	2,06	0,040	1,00011	1,004589
Untersuchungsalter	1,000295**	0,0000346	8,53	0,000	1,000227	1,000363
Konstante	1,34E-09	1,57E-09	-17,48	0,000	1,36E-10	1,33E-08

n = 629 Log likelihood = -295,2776 LR = 67,10 Prob > chi2 = 0,0000 df = 2

Tabelle 138: PH Modell. Weibull-Modell. Einfluss der Spermienkonzentration auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Interaktion mit Fekundität (ohne Haupteffekte) (Befragungspopulation)

Philipps



Universität
Marburg

Familie, Partnerschaft und Gesundheit bei Männern



KLINIK FÜR DERMATOLOGIE UND ALLERGOLOGIE

DIREKTOR: PROF. DR. MICHAEL HERTL
DEUTSCHHAUSSTRASSE 9
35037 MARBURG

INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE SOZIOLOGIE UND SOZIALMEDIZIN

PROF. DR. DR. MED. ULRICH MUELLER
KARL-VON-FRISCH-STR. 4
35043 MARBURG

ANSPRECHPARTNERIN:

DIPL. SOZ. KATHARINA BELTING

E-MAIL: BELTINGK@STAFF.UNI-MARBURG.DE

TEL-NR.: 06421-2864088 ODER 0179-7355165

SPRECHZEITEN: MO-DO 9:00 BIS 14:00 UHR



Frageblock 1: Gesundheit

Als Erstes möchten wir Ihnen ein paar allgemeine Fragen zu Ihrer Gesundheit stellen.

1.1. Wie stark achten Sie auf Ihre Gesundheit?

☞ Kreuzen Sie bitte nur ein Kästchen an.

- | | |
|------------|--------------------------|
| Sehr stark | <input type="checkbox"/> |
| Stark | <input type="checkbox"/> |
| Ziemlich | <input type="checkbox"/> |
| Wenig | <input type="checkbox"/> |
| Gar nicht | <input type="checkbox"/> |

1.2. Wie ist Ihr Gesundheitszustand im Allgemeinen?

☞ Kreuzen Sie bitte nur ein Kästchen an.

- | | |
|-------------------|--------------------------|
| Sehr gut | <input type="checkbox"/> |
| Gut | <input type="checkbox"/> |
| Zufriedenstellend | <input type="checkbox"/> |
| Schlecht | <input type="checkbox"/> |
| Sehr schlecht | <input type="checkbox"/> |

1.3. Wenn Sie mehrere Stockwerke zu Fuß hoch gehen müssen: Beeinträchtigt Sie dabei Ihr Gesundheitszustand stark, ein wenig oder gar nicht?

☞ Kreuzen Sie bitte nur ein Kästchen an.

- | | |
|-----------|--------------------------|
| Stark | <input type="checkbox"/> |
| Ein wenig | <input type="checkbox"/> |
| Gar nicht | <input type="checkbox"/> |

1.4. Und wie ist das mit anderen anstrengenden Tätigkeiten im Alltag, wenn Sie z.B. etwas Schweres heben oder beweglich sein müssen: Beeinträchtigt Sie dabei Ihr Gesundheitszustand stark, ein wenig oder gar nicht?

☞ Kreuzen Sie bitte nur ein Kästchen an.

- | | |
|-----------|--------------------------|
| Stark | <input type="checkbox"/> |
| Ein wenig | <input type="checkbox"/> |
| Gar nicht | <input type="checkbox"/> |

1.5. **Leiden Sie oder haben Sie schon einmal an einer schweren Krankheit gelitten?**

Nein ☐ → ***Sie springen zum Frageblock 2!***

Ja ☐

**Was ist bzw. war das für eine Krankheit?
Bitte beschreiben Sie diese in wenigen Worten.**

1.6.

👁 *Falls Sie an mehreren schweren Krankheiten leiden oder gelitten haben, denken Sie bitte an die schwerste.*

Bitte eintragen:

1.7. **In welchem Jahr ist diese Erkrankung zum ersten Mal aufgetreten?**

Im Jahr

1.8. **Besteht diese Krankheit heute noch?**

Nein ☐


Ja ☐

Frageblock 2: Häufige Erkrankungen

Jetzt möchten wir Sie nach einigen Erkrankungen fragen, die bei Menschen häufiger auftreten.

2.1.

Hat ein Arzt bei Ihnen schon irgendwann einmal eine oder mehrere der folgenden Krankheiten festgestellt?

 Bitte kreuzen Sie alles an, was zutrifft.

- | | |
|---|--------------------------|
| Zuckerkrankheit, Diabetes | <input type="checkbox"/> |
| Durchblutungsstörungen am Herzen, Angina Pectoris | <input type="checkbox"/> |
| Herzmuskelschwäche, Herzinsuffizienz | <input type="checkbox"/> |
| Durchblutungsstörungen im Gehirn | <input type="checkbox"/> |
| Durchblutungsstörungen in den Beinen | <input type="checkbox"/> |
| Bluthochdruck, Hypertonie | <input type="checkbox"/> |
| Erhöhte Blutfette, erhöhte Cholesterinwerte | <input type="checkbox"/> |
| Arthritis, d.h. eine entzündliche Gelenk- oder Wirbelsäulenerkrankung | <input type="checkbox"/> |
| Arthrose, d.h. ein Gelenkverschleiß der Hüft- oder Kniegelenke bzw. der Wirbelsäule | <input type="checkbox"/> |
| Osteoporose | <input type="checkbox"/> |
| Asthma | <input type="checkbox"/> |
| Chronische Bronchitis oder Lungenemphysem | <input type="checkbox"/> |
| Chronische Einschränkung der Nierenfunktion, Niereninsuffizienz | <input type="checkbox"/> |
| Chronische Lebererkrankung (kein Hepatitis A) | <input type="checkbox"/> |
| Geschwür des Magens oder des Zwölffingerdarms | <input type="checkbox"/> |
| Schleimhautentzündung des Magens oder des Zwölffingerdarms | <input type="checkbox"/> |
| Depression, depressive Verstimmung | <input type="checkbox"/> |
| Prostatavergrößerung, vergrößerte Vorsteherdrüse | <input type="checkbox"/> |
| Herzinfarkt | <input type="checkbox"/> |
| Schlaganfall | <input type="checkbox"/> |
| Krebserkrankung, einschließlich Hautkrebs | <input type="checkbox"/> |

2.2. **Falls ein Arzt bei Ihnen eine Krebserkrankung festgestellt hat:
An welchem Organ bzw. Körperteil und in welchem Jahr ist sie aufgetreten?**

☞ Falls es mehrere Krebserkrankungen waren, denken Sie bitte an die erste.

Organ/Körperteil der Krebserkrankung (bitte eintragen):

→ aufgetreten im Jahr:

Frageblock 3: Körpergewicht und Körpergröße

Jetzt folgen einige Fragen, die zur Einschätzung Ihres Gesundheitszustands wichtig sind.

3.1. **Wie viel Kilogramm wiegen Sie zur Zeit?**

☞ Falls Sie es nicht genau wissen, schätzen Sie bitte.

 kg

3.2. **Was war bisher Ihr höchstes Gewicht?**

☞ Falls Sie es nicht genau wissen, schätzen Sie bitte.

 kg

3.3. **Wie alt sind Sie da gewesen?**

☞ Falls Sie es nicht genau wissen, schätzen Sie bitte.

 Jahre alt

3.4. **Wie groß sind Sie heute?**

 cm

3.5. **Und wie groß sind Sie gewesen, als Sie 25 Jahre alt waren?**

 cm

3.6. **In welchem Monat und Jahr sind Sie geboren?**

Frageblock 4: Körperliches und seelisches Wohlbefinden

4.1.

In den folgenden Fragen geht es darum, wie es Ihnen **IN DEN LETZTEN VIER WOCHEN** körperlich und seelisch gegangen ist.

☞ *Machen Sie bitte in jeder Zeile ein Kreuz.*

Wie oft kam es IN DEN LETZTEN VIER WOCHEN vor, ...

Immer Oft Manchmal Selten Nie

- | | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ● dass Sie sich gehetzt oder unter Zeitdruck fühlen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ● dass Sie sich niedergeschlagen und trübsinnig fühlten? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ● dass Sie sich ruhig und ausgeglichen fühlten? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ● dass Sie jede Menge Energie verspürten? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ● dass Sie starke körperliche Schmerzen hatten? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Und wie ist es mit den folgenden Situationen.

Wie oft kam es IN DEN LETZTEN VIER WOCHEN vor, ...

Immer Oft Manchmal Selten Nie

- | | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ● dass Sie wegen gesundheitlicher Probleme körperlicher Art in Ihrer Arbeit <u>oder</u> Ihren alltäglichen Beschäftigungen | | | | | |
| a) weniger geleistet haben als Sie eigentlich wollten? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) in der Art Ihrer Tätigkeiten eingeschränkt waren? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ● dass Sie wegen seelischer oder emotionaler Probleme in Ihrer Arbeit <u>oder</u> Ihren alltäglichen Beschäftigungen | | | | | |
| a) weniger geleistet haben als Sie eigentlich wollten? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) Ihre Arbeit <u>oder</u> Tätigkeit weniger sorgfältig als sonst gemacht haben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ● dass Sie wegen gesundheitlicher oder seelischer Probleme bei Ihren Kontakten zu Freunden, Bekannten oder Verwandten eingeschränkt waren? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Frageblock 5: Gesundheitsverhalten

Nun folgen ein paar Fragen zu Ihrem Gesundheitsverhalten.

5.1. **Haben Sie früher geraucht oder rauchen Sie zur Zeit?**

☞ Kreuzen Sie bitte nur ein Kästchen an.

Habe noch nie geraucht ☐ ➔ **Sie springen auf Frage 5.5.!**

Habe früher geraucht, rauche jetzt nicht mehr ☐

Rauche zur Zeit ☐

5.2. **Wie alt waren Sie, als Sie mit dem Rauchen angefangen haben?**

Ich war Jahre alt

5.3. **Falls Sie nicht mehr rauchen:
Wie alt waren Sie, als Sie mit dem Rauchen aufgehört haben?**

Ich war Jahre alt

5.4. **Wie viele Zigaretten, Zigarren oder Pfeifen rauchen Sie durchschnittlich am Tag bzw. falls Sie nicht mehr rauchen, haben Sie früher geraucht?**

☞ Geben Sie bitte alles an, was zutrifft.

Zigaretten Stück pro Tag

Zigarren, Zigarillos Stück pro Tag

Pfeifen Stück pro Tag

5.5. **Treiben Sie regelmäßig Sport, wie z.B. Wandern, Schwimmen, Radfahren oder Laufen?**

Nein ☐

Ja ☐

Frageblock 6: Familienstand und Partnerschaft

Nun möchten wir Ihnen einige Fragen zu Ihrem Familienstand stellen.

Welchen Familienstand haben Sie?

6.1.

☞ Kreuzen Sie bitte nur ein Kästchen an.

Verheiratet, mit Ehepartnerin zusammenlebend

☐ → **Sie springen auf Frage 6.5.!**

Verheiratet, von Ehepartnerin dauernd getrennt lebend

☐ und zwar seit dem Jahr

Geschieden

☐

Verwitwet

☐

Ledig, noch nie verheiratet gewesen

☐

Haben Sie derzeit eine feste Partnerin, mit der Sie nicht verheiratet sind?

6.2.

Unter einer festen Partnerin wird auch die Partnerin verstanden, mit der man nicht zusammen wohnt!

Nein ☐ → **Sie springen auf Frage 6.5.!**

Ja ☐

6.3. Seit welchem Jahr haben Sie eine feste Partnerin?

Seit

6.4. In welchem Jahr ist diese Partnerin geboren?

Im Jahr

Achtung: Falls Sie noch nie verheiratet gewesen sind, springen Sie bitte zum Frageblock 7!

6.5. **Wie oft waren Sie insgesamt verheiratet?**

Nur einmal verheiratet ☐

Mehr als einmal verheiratet ☐ und zwar mal

6.6. **Seit wann sind Sie bzw. von wann bis wann waren Sie verheiratet?**
Wenn Sie in zweiter oder weiterer Ehe verheiratet sind, machen Sie die Angaben bitte auch für Ihre frühere (n) Ehe (n).

*☞ Bitte für **jede** dieser Ehen alles angeben, was zutrifft! Bitte beginnen Sie mit der ersten Ehe. Falls Sie nur einmal verheiratet sind oder waren, tragen Sie bitte Ihre Angaben unter die Rubrik „Erste Ehe“ ein.*


	Erste Ehe	Zweite Ehe	Dritte Ehe	Vierte Ehe
6.7. In welchem Jahr wurde die Ehe geschlossen?	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
6.8. Besteht die Ehe noch heute?	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
6.9. Falls die Ehe nicht mehr besteht: In welchem Jahr endete die Ehe?	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
6.10. Endete die Ehe				
- durch Scheidung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- durch Tod der Ehepartnerin?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.11. In welchem Jahr wurde die Ehepartnerin geboren?	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Frageblock 7: Kinder

Jetzt folgen einige Fragen zu Ihren Kindern.


7.1.

Haben oder hatten Sie eigene leibliche Kinder? Wenn ja, wie viele?

 Gemeint sind auch Kinder, die vielleicht bereits verstorben sind.

Nein ☐ → **Sie springen auf Frage 7.2.!**

Ja ☐ und zwar leibliche Kind(er)

 Bitte für **jedes** dieser **leiblichen Kinder** alles angeben, was zutrifft. Bitte beginnen Sie mit dem **ältesten Kind**.

	Geburtsmonat und -jahr	Geschlecht		Lebt noch?		Sterbemonat und -jahr
		Männlich	Weiblich	Ja	Nein	
1. Kind	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
2. Kind	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
3. Kind	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
4. Kind	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
5. Kind	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
6. Kind	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
7. Kind	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
8. Kind	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

7.2. **Haben oder hatten Sie jemals Adoptivkinder? Wenn ja, wie viele?**

 Gemeint sind auch Kinder, die vielleicht bereits verstorben sind.

Nein ☐

Ja ☐ und zwar ☐☐ Adoptivkind(er)

7.3. **Haben oder hatten Sie jemals Stiefkinder? Wenn ja, wie viele?**

 Gemeint sind auch Kinder, die vielleicht bereits verstorben sind.

Nein ☐

Ja ☐ und zwar ☐☐ Stiefkind(er)

7.4. **Haben oder hatten Sie jemals Pflegekinder? Wenn ja, wie viele?**

 Gemeint sind auch Kinder, die vielleicht bereits verstorben sind.

Nein ☐

Ja ☐ und zwar ☐☐ Pflegekind(er)

Frageblock 8: Eltern und Geschwister


Jetzt würden wir Ihnen gerne jeweils eine Frage zu Ihren leiblichen Eltern und Ihren leiblichen Geschwistern stellen.

8.1. **In welchem Monat und Jahr wurde Ihr leiblicher Vater und Ihre leibliche Mutter geboren?**

Geburtsmonat und -jahr Vater: ☐☐ ☐☐☐☐ Weiß nicht ☐

Geburtsmonat und -jahr Mutter: ☐☐ ☐☐☐☐ Weiß nicht ☐

8.2. **Haben oder hatten Sie eigene leibliche Geschwister? Wenn ja, wie viele?**

 Gemeint sind auch Geschwister, die vielleicht bereits verstorben sind.


Nein ☐

Ja ☐ und zwar ☐☐ leibliche Geschwister

Frageblock 9: Ausbildung, Beschäftigung

Jetzt möchten wir Ihnen zwei Fragen zu Ihrer Ausbildung stellen.

9.1. Welchen höchsten allgemein bildenden Schulabschluss haben Sie?

 Kreuzen Sie bitte nur ein Kästchen an.

Von der Schule abgegangen ohne Hauptschulabschluss/Volksschulabschluss ☐

Hauptschulabschluss/Volksschulabschluss ☐

Realschulabschluss (Mittlere Reife) ☐

Abschluss der Polytechnischen Oberschule 8. Klasse ☐

Abschluss der Polytechnischen Oberschule 10. Klasse ☐

Fachhochschulreife, Abschluss Fachoberschule ☐

Allgemeine oder fachgebundene Hochschulreife/Abitur (Gymnasium bzw. EOS, auch EOS mit Lehre) ☐

Ein anderer Schulabschluss, und zwar (bitte eintragen): ☐

9.2. Welchen beruflichen Ausbildungsabschluss haben Sie? Wenn Sie mehrere Ausbildungen abgeschlossen haben, geben Sie bitte alle an!

 Sie können hier mehrere Kreuze machen.

Kein beruflicher Abschluss und war nicht in beruflicher Ausbildung ☐

Beruflich-betriebliche Ausbildung (Lehre) abgeschlossen ☐

Beruflich-schulische Ausbildung (Berufsfachschule, Handelsschule) abgeschlossen ☐

Fachschulabschluss (Meister-, Technikerschule, Berufs- oder Fachakademie) ☐

Fachhochschulabschluss ☐

Hochschulabschluss ohne Promotion ☐

Hochschulabschluss mit Promotion ☐

Anderer beruflicher Ausbildungsabschluss, und zwar (bitte eintragen): ☐

Frageblock 10: Erwerbstätigkeit

Zum Schluss kommen noch drei Fragen zu Ihrer Erwerbstätigkeit und eine Frage zu Ihrem Einkommen.

- 10.1. **In welchem Jahr waren Sie - berufliche Ausbildung und Lehre mit gerechnet - zum ersten Mal erwerbstätig?**
Unter Erwerbstätigkeit wird jede bezahlte bzw. mit einem Einkommen verbundene Tätigkeit verstanden, egal welchen zeitlichen Umfang sie hatte.

Im Jahr

War nie erwerbstätig gewesen ☐ → **Sie springen auf Frage 10.4.!**

- 10.2. **Und in welchem Jahr waren Sie das letzte Mal erwerbstätig?**

Im Jahr

Bin immer noch erwerbstätig ☐

- 10.3. **Welche berufliche Tätigkeit haben Sie zuletzt ausgeübt?**

👁 *Bitte beschreiben Sie uns diese Tätigkeit möglichst genau.*

Tätigkeit:

- 10.4. **Wie hoch ist Ihr monatliches Netto-Einkommen insgesamt?**
Gemeint ist die Summe, die sich aus Lohn, Gehalt, Einkommen aus selbständiger Tätigkeit, Rente oder Pension ergibt.
Rechnen Sie bitte auch Einkünfte aus öffentlichen Beihilfen, Einkommen aus Vermietung, Verpachtung, Wohngeld und sonstige Einkünfte hinzu und ziehen Sie dann Steuern und Sozialversicherungsbeiträge ab.

👁 *Falls nicht genau bekannt, schätzen Sie bitte.*

Monatlich netto: € Betrag wurde geschätzt ☐

Gibt es von Ihrer Seite aus noch Hinweise oder Anregungen, die Sie uns zu dem Fragebogen oder zu einzelnen Fragen geben möchten? Vielleicht haben wir ja eine für Sie persönlich ganz wichtige Frage vergessen. Für Ihre Anregungen wären wir Ihnen sehr dankbar.

 *Bitte notieren Sie Ihre Anmerkungen in den nächsten Zeilen.*

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit!

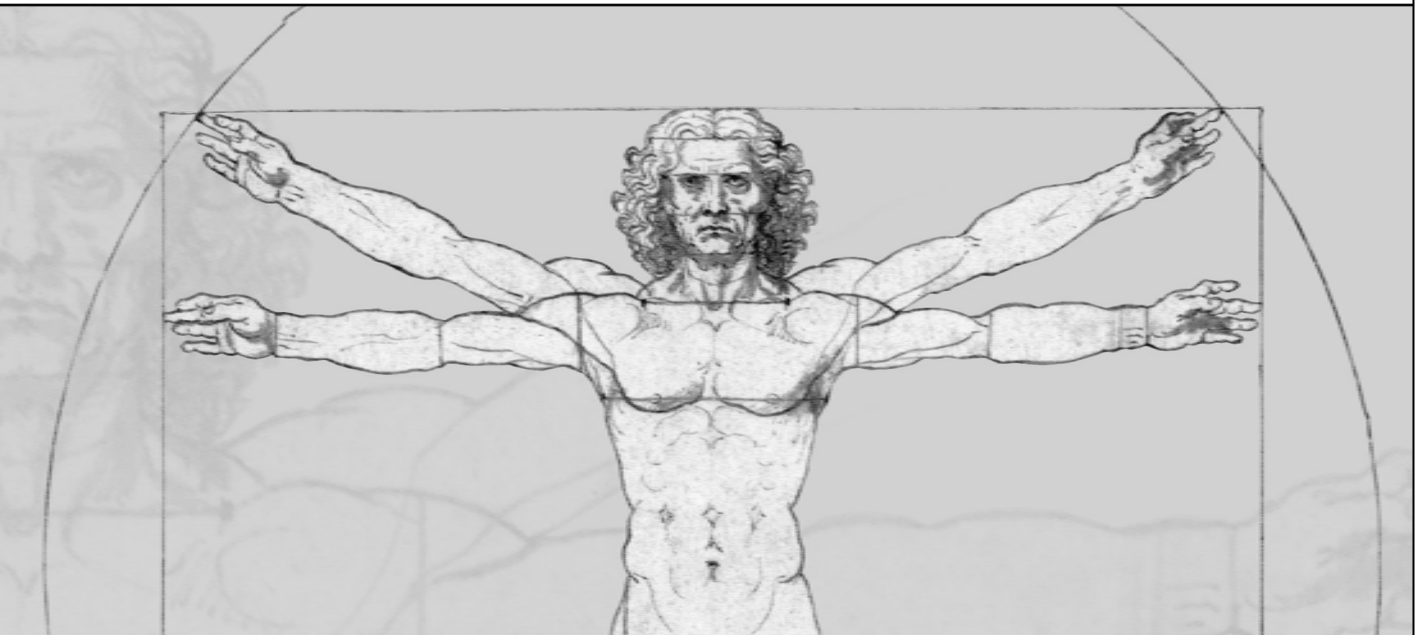
Stecken Sie bitte den ausgefüllten Fragebogen in das beigefügte Rückantwortkuvert ein und senden ihn bitte in den nächsten 10 Tagen an uns zurück!

Philipps



Universität
Marburg

Familie, Partnerschaft und Gesundheit bei Männern



KLINIK FÜR DERMATOLOGIE UND ALLERGOLOGIE

DIREKTOR: PROF. DR. MICHAEL HERTL
DEUTSCHHAUSSTRASSE 9
35037 MARBURG

INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE SOZIOLOGIE UND SOZIALMEDIZIN

PROF. DR. DR. MED. ULRICH MUELLER
KARL-VON-FRISCH-STR. 4
35043 MARBURG

ANSPRECHPARTNERIN:
DIPL. SOZ. KATHARINA BELTING
E-MAIL: BELTINGK@STAFF.UNI-MARBURG.DE
TEL-NR.: 06421-2864088 ODER 0179-7355165
SPRECHZEITEN: MO-DO 9:00 BIS 14:00 UHR



Frageblock 1: Gesundheit

Als Erstes möchten wir Ihnen ein paar allgemeine Fragen zur Gesundheit Ihres Ehepartners stellen.

1.1. Wie stark hatte Ihr Ehepartner auf seine Gesundheit geachtet?

☞ Kreuzen Sie bitte nur ein Kästchen an.

- | | |
|------------|--------------------------|
| Sehr stark | <input type="checkbox"/> |
| Stark | <input type="checkbox"/> |
| Ziemlich | <input type="checkbox"/> |
| Wenig | <input type="checkbox"/> |
| Gar nicht | <input type="checkbox"/> |

1.2. Wie war der Gesundheitszustand Ihres Ehepartners im Allgemeinen?

Wenn Ihr Ehepartner an einer schweren Krankheit verstorben ist, denken Sie bitte an die Zeit, bevor diese Krankheit aufgetreten ist.

☞ Kreuzen Sie bitte nur ein Kästchen an.

- | | |
|-------------------|--------------------------|
| Sehr gut | <input type="checkbox"/> |
| Gut | <input type="checkbox"/> |
| Zufriedenstellend | <input type="checkbox"/> |
| Schlecht | <input type="checkbox"/> |
| Sehr schlecht | <input type="checkbox"/> |

1.3. **Hatte Ihr Ehepartner an einer schweren Krankheit gelitten?**

Nein ☐ → ***Sie springen zum Frageblock 2!***

Ja ☐

**Was war das für eine Krankheit?
Bitte beschreiben Sie diese in wenigen Worten.**

1.4.

👁 *Falls Ihr Ehepartner an mehreren schweren Krankheiten gelitten hatte, denken Sie bitte an die schwerste.*

Bitte eintragen:

1.5. **In welchem Jahr ist diese Erkrankung zum ersten Mal aufgetreten?**

Im Jahr

1.6. **Bestand diese Erkrankung bis zum Tod Ihres Ehepartners?**

Nein ☐


Ja ☐

Frageblock 2: Häufige Erkrankungen

Jetzt möchten wir Sie nach einigen Erkrankungen fragen, die bei Menschen häufiger auftreten.

2.1.

Hatte ein Arzt bei Ihrem Ehepartner irgendwann einmal eine oder mehrere der folgenden Krankheiten festgestellt?

 Bitte kreuzen Sie alles an, was zutrifft.

- | | |
|---|--------------------------|
| Zuckerkrankheit, Diabetes | <input type="checkbox"/> |
| Durchblutungsstörungen am Herzen, Angina Pectoris | <input type="checkbox"/> |
| Herzmuskelschwäche, Herzinsuffizienz | <input type="checkbox"/> |
| Durchblutungsstörungen im Gehirn | <input type="checkbox"/> |
| Durchblutungsstörungen in den Beinen | <input type="checkbox"/> |
| Bluthochdruck, Hypertonie | <input type="checkbox"/> |
| Erhöhte Blutfette, erhöhte Cholesterinwerte | <input type="checkbox"/> |
| Arthritis, d.h. eine entzündliche Gelenk- oder Wirbelsäulenerkrankung | <input type="checkbox"/> |
| Arthrose, d.h. ein Gelenkverschleiß der Hüft- oder Kniegelenke bzw. der Wirbelsäule | <input type="checkbox"/> |
| Osteoporose | <input type="checkbox"/> |
| Asthma | <input type="checkbox"/> |
| Chronische Bronchitis oder Lungenemphysem | <input type="checkbox"/> |
| Chronische Einschränkung der Nierenfunktion, Niereninsuffizienz | <input type="checkbox"/> |
| Chronische Lebererkrankung (kein Hepatitis A) | <input type="checkbox"/> |
| Geschwür des Magens oder des Zwölffingerdarms | <input type="checkbox"/> |
| Schleimhautentzündung des Magens oder des Zwölffingerdarms | <input type="checkbox"/> |
| Depression, depressive Verstimmung | <input type="checkbox"/> |
| Prostatavergrößerung, vergrößerte Vorsteherdrüse | <input type="checkbox"/> |
| Herzinfarkt | <input type="checkbox"/> |
| Schlaganfall | <input type="checkbox"/> |
| Krebserkrankung, einschließlich Hautkrebs | <input type="checkbox"/> |

- 2.2. **Falls ein Arzt bei Ihrem Ehepartner eine Krebserkrankung festgestellt hatte:
An welchem Organ bzw. Körperteil und in welchem Jahr ist sie aufgetreten?**

☞ Falls es mehrere Krebserkrankungen waren, denken Sie bitte an die erste.

Organ/Körperteil der Krebserkrankung (bitte eintragen):

→ aufgetreten im Jahr:

Frageblock 3: Körpergewicht und Körpergröße

Jetzt folgen einige Fragen, die zur Einschätzung des Gesundheitszustands Ihres Ehepartners wichtig sind.

- 3.1. **Wie viel Kilogramm hatte Ihr Ehepartner zuletzt gewogen?
Wenn Ihr Ehepartner an einer schweren Krankheit verstorben ist,
denken Sie bitte an die Zeit, bevor diese Krankheit aufgetreten ist.**

kg

☞ Falls Sie es nicht genau wissen, schätzen Sie bitte.

- 3.2. **Was war das höchste Gewicht, das Ihr Ehepartner jemals hatte?**

kg

☞ Falls Sie es nicht genau wissen, schätzen Sie bitte.

- 3.3. **Wie alt ist Ihr Ehepartner da gewesen?**

Jahre alt

☞ Falls Sie es nicht genau wissen, schätzen Sie bitte.

- 3.4. **Wie groß ist Ihr Ehepartner zuletzt gewesen?**

cm

- 3.5. **Und wie groß ist Ihr Ehepartner gewesen, als er 25 Jahre alt war?**

cm

- 3.6. **In welchem Monat und Jahr wurde Ihr Ehepartner geboren?**

Frageblock 4: Gesundheitsverhalten

Nun folgen ein paar Fragen zum Gesundheitsverhalten Ihres Ehepartners.

4.1. Hatte Ihr Ehepartner jemals geraucht?

☞ Kreuzen Sie bitte nur ein Kästchen an.

Hatte nie geraucht

☐ ➔ Sie springen auf Frage 4.5.!

Hatte früher geraucht, hatte aber mit dem Rauchen aufgehört

☐

Hatte immer geraucht

☐

4.2. Wie alt war Ihr Ehepartner, als er mit dem Rauchen angefangen hatte?

☞ Falls Sie es nicht genau wissen, schätzen Sie bitte.

Er war Jahre alt

4.3. Falls Ihr Ehepartner früher geraucht hatte: Wie alt war er, als er mit dem Rauchen aufgehört hatte?

☞ Falls Sie es nicht genau wissen, schätzen Sie bitte.

Er war Jahre alt

4.4. Wie viele Zigaretten, Zigarren oder Pfeifen hatte Ihr Ehepartner durchschnittlich am Tag geraucht bzw. falls er mit dem Rauchen aufgehört hatte, hatte er früher geraucht?

☞ Geben Sie bitte alles an, was zutrifft.

Zigaretten Stück pro Tag

Zigarren, Zigarillos Stück pro Tag

Pfeifen Stück pro Tag

4.5. Hatte Ihr Ehepartner regelmäßig Sport getrieben, wie z.B. Wandern, Schwimmen, Radfahren oder Laufen?

Wenn Ihr Ehepartner an einer schweren Krankheit verstorben ist, denken Sie bitte an die Zeit, bevor diese Krankheit aufgetreten ist.

Nein ☐

Ja ☐

Frageblock 5: Gesundheitszustand letzter Lebensabschnitt

Im folgenden möchten wir Ihnen zwei Fragen zum Gesundheitszustand Ihres Ehepartners vor seinem Tod stellen.

5.1. Ist eine Erkrankung die Hauptursache für den Tod Ihres Ehepartners gewesen?

Nein ☐ → *Sie springen zum Frageblock 6!*

Ja ☐

5.2. Wie lange hat es gedauert zwischen dem Beginn bzw. erstmaligen Erkennen dieser Erkrankung und seinem Tod?

☞ *Kreuzen Sie bitte nur ein Kästchen an.*

Mehr als zwei Stunden, aber weniger als einen Tag ☐

Weniger als eine Woche ☐

Weniger als ein Monat ☐

Weniger als ein Jahr ☐

Länger als ein Jahr ☐ und zwar Jahre

5.3. Welche Erkrankung hat zum Tod Ihres Ehepartners geführt?

☞ *Sie können hier mehrere Kreuze machen.*

Ein Herzinfarkt ☐

Eine Herz-Kreislauf-Erkrankung ☐

Eine Krebserkrankung ☐

Ein Schlaganfall ☐

Eine schwere Infektionskrankheit (z.B. Lungenentzündung, Grippe) ... ☐

Eine Krankheit des Magen-Darm-Traktes ☐

Eine Atemwegserkrankung ☐

Sonstige Erkrankung, und zwar (bitte eintragen): ☐

Weiß nicht ☐

Frageblock 6: Familienstand und Partnerschaft


Nun möchten wir Ihnen einige Fragen zum Familienstand Ihres Ehepartners stellen.

6.1. Wie oft war Ihr Ehepartner insgesamt verheiratet?

Nur einmal verheiratet ☐

Mehr als einmal verheiratet ☐ und zwar mal

**6.2. Wenn Sie jetzt bitte an Ihre eigene Ehe und - falls vorhanden - auch an die frühere(n) Ehe(n) Ihres Ehepartners denken.
Seit wann war Ihr Ehepartner mit Ihnen verheiratet bzw. - falls vorhanden - von wann bis wann dauerte(n) die frühere(n) Ehe(n)?**

 Bitte für **jede** dieser Ehen alles angeben, was zutrifft! Bitte beginnen Sie mit der ersten Ehe. Falls Ihr Ehepartner nur mit Ihnen verheiratet war, tragen Sie bitte Ihre Angaben unter die Rubrik „Erste Ehe“ ein.

	Erste Ehe	Zweite Ehe	Dritte Ehe	Vierte Ehe
6.3. In welchem Jahr wurde die Ehe geschlossen?	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
6.4. In welchem Jahr endete die Ehe?	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
6.5. Endete die Ehe				
- durch Scheidung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- durch Tod?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.6. In welchem Jahr wurde die Ehepartnerin geboren?	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Frageblock 7: Kinder

Jetzt folgen einige Fragen zu Kindern Ihres Ehepartners.

7.1.

Hatte Ihr Ehepartner eigene **leibliche** Kinder? Wenn ja, wie viele?

☞ Gemeint sind auch Kinder, die vielleicht bereits verstorben sind.

Nein ☐ → **Sie springen auf Frage 7.2.!**

Ja ☐ und zwar leibliche Kind(er)

☞ Bitte für **jedes** dieser **leiblichen Kinder** alles angeben, was zutrifft. Bitte beginnen Sie mit dem **ältesten Kind**.

	Geburtsmonat und -jahr	Geschlecht		Lebt noch?		Sterbemonat und -jahr
		Männlich	Weiblich	Ja	Nein	
1. Kind	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
2. Kind	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
3. Kind	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
4. Kind	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
5. Kind	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
6. Kind	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
7. Kind	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
8. Kind	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

7.2.

Hatte Ihr Ehepartner jemals Adoptivkinder? Wenn ja, wie viele?

☞ Gemeint sind auch Kinder, die vielleicht bereits verstorben sind.

Nein ☐

Ja ☐ und zwar ☐☐ Adoptivkinder

7.3.

Hatte Ihr Ehepartner jemals Stiefkinder? Wenn ja, wie viele?

☞ Gemeint sind auch Kinder, die vielleicht bereits verstorben sind.

Nein ☐

Ja ☐ und zwar ☐☐ Stiefkinder

7.4.

Hatte Ihr Ehepartner jemals Pflegekinder? Wenn ja, wie viele?

☞ Gemeint sind auch Kinder, die vielleicht bereits verstorben sind.

Nein ☐

Ja ☐ und zwar ☐☐ Pflegekinder

Frageblock 8: Eltern und Geschwister

Jetzt würden wir Ihnen gerne jeweils eine Frage zu seinen leiblichen Eltern und seinen leiblichen Geschwistern stellen.

8.1. **In welchem Monat und Jahr wurde sein leiblicher Vater und seine leibliche Mutter geboren?**

Geburtsmonat und -jahr Vater: Weiß nicht ☐

Geburtsmonat und -jahr Mutter: Weiß nicht ☐

8.2. **Hatte Ihr Ehepartner eigene leibliche Geschwister? Wenn ja, wie viele?**

☞ Gemeint sind auch Geschwister, die vielleicht bereits verstorben sind.


Nein ☐

Ja ☐ und zwar leibliche Geschwister

Frageblock 9: Ausbildung, Beschäftigung

Jetzt möchten wir Ihnen zwei Fragen zu Ausbildung Ihres Ehepartners stellen.

9.1. Welchen höchsten allgemein bildenden Schulabschluss hatte Ihr Ehepartner?

 Kreuzen Sie bitte nur ein Kästchen an.

Von der Schule abgegangen ohne Hauptschulabschluss/Volksschulabschluss ☐

Hauptschulabschluss/Volksschulabschluss ☐

Realschulabschluss (Mittlere Reife) ☐

Abschluss der Polytechnischen Oberschule 8. Klasse ☐

Abschluss der Polytechnischen Oberschule 10. Klasse ☐

Fachhochschulreife, Abschluss Fachoberschule ☐

Allgemeine oder fachgebundene Hochschulreife/Abitur (Gymnasium bzw. EOS, auch EOS mit Lehre) ☐

Ein anderer Schulabschluss, und zwar (bitte eintragen): ☐

9.2. Welchen beruflichen Ausbildungsabschluss hatte Ihr Ehepartner? Wenn er mehrere Ausbildungen abgeschlossen hatte, geben Sie bitte alle an!

 Sie können hier mehrere Kreuze machen.

Kein beruflicher Abschluss und war nicht in beruflicher Ausbildung ☐

Beruflich-betriebliche Ausbildung (Lehre) abgeschlossen ☐

Beruflich-schulische Ausbildung (Berufsfachschule, Handelsschule) abgeschlossen ☐

Fachschulabschluss (Meister-, Technikerschule, Berufs- oder Fachakademie) ☐

Fachhochschulabschluss ☐

Hochschulabschluss ohne Promotion ☐

Hochschulabschluss mit Promotion ☐

Anderer beruflicher Ausbildungsabschluss, und zwar (bitte eintragen): ☐

Frageblock 10: Erwerbstätigkeit

Zum Schluss kommen noch drei Fragen zu seiner Erwerbstätigkeit und eine Frage zu seinem Einkommen.

- 10.1. **In welchem Jahr war Ihr Ehepartner - berufliche Ausbildung und Lehre mit gerechnet - zum ersten Mal erwerbstätig?**
Unter Erwerbstätigkeit wird jede bezahlte bzw. mit einem Einkommen verbundene Tätigkeit verstanden, egal welchen zeitlichen Umfang sie hatte.

Im Jahr

War nie erwerbstätig gewesen ☐ → ***Sie springen auf Frage 10.4.!***

- 10.2. **Und in welchem Jahr war Ihr Ehepartner das letzte Mal erwerbstätig?**

Im Jahr

- 10.3. **Welche berufliche Tätigkeit hatte Ihr Ehepartner zuletzt ausgeübt?**

👁 *Bitte beschreiben Sie uns diese Tätigkeit möglichst genau.*

Tätigkeit:

- 10.4. **Wie hoch war insgesamt sein monatliches Netto-Einkommen zuletzt?**
Gemeint ist die Summe, die sich aus Lohn, Gehalt, Einkommen aus selbständiger Tätigkeit, Rente oder Pension ergibt.
Rechnen Sie bitte auch Einkünfte aus öffentlichen Beihilfen, Einkommen aus Vermietung, Verpachtung, Wohngeld und sonstige Einkünfte hinzu und ziehen Sie dann Steuern und Sozialversicherungsbeiträge ab.

👁 *Falls nicht genau bekannt, schätzen Sie bitte.*

Monatlich netto:

€

Betrag wurde geschätzt

☐

Gibt es von Ihrer Seite aus noch Hinweise oder Anregungen, die Sie uns zu dem Fragebogen oder zu einzelnen Fragen geben möchten? Vielleicht haben wir ja eine für Sie persönlich ganz wichtige Frage vergessen. Für Ihre Anregungen wären wir Ihnen sehr dankbar.

 *Bitte notieren Sie Ihre Anmerkungen in den nächsten Zeilen.*

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit!

Stecken Sie bitte den ausgefüllten Fragebogen in das beigefügte Rückantwortkuvert ein und senden ihn bitte in den nächsten 10 Tagen an uns zurück!

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Bielefeld waren Damen und Herren:

Andreß, Hans Jürgen, Prof. Dr.

Bora, Alfons, Prof. Dr.

Heintz, Bettina, Prof. Dr.

Japp, Klaus Peter, Prof. Dr.

Kruse, Volker, Prof. Dr.

Lange, Elmar, Prof. Dr.

Mense-Petermann, Ursula, Prof. Dr.

Mummendey, Hans D., Prof. Dr.

Rammstedt, Otthein, Prof. Dr.

Tacke, Veronika, Prof. Dr.

Tyrell Hartmann, Prof. Dr.

Wehrsig, Christof, Dr.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei meinem Promotionsvorhaben unterstützt haben. Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Prof. Dr. Dr. med. Ulrich Otto Mueller. Er hat mit seinem fachlichen Rat und seiner großen Erfahrung einen entscheidenden Teil zur Entstehung dieser Dissertation beigetragen. Ich möchte mich auch für sein Vertrauen und seine Geduld bedanken, die er mir in den vergangenen Jahren entgegengebracht hat.

Ein großer Dank gilt Prof. Dr. med. Walter Krause, dem ehemaligen Leiter der Abteilung für Andrologie und Allergologie der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Philipps-Universität Marburg. Er hat mir mit seinem medizinischen Fachwissen auf dem Gebiet der Andrologie oft wichtige Impulse und Anregungen für die Bearbeitung meiner Forschungsfrage gegeben und mich bei der Feldarbeit unterstützt.

Ich möchte mich auch bei Rolf Porst und Peter Prüfer vom Leibniz-Institut für Sozialwissenschaften (GESIS) von der Abteilung Survey Design and Methodology für die methodische Beratung bei der Entwicklung und Testung der in dieser Arbeit verwendeten Erhebungsinstrumente (Fragebögen) bedanken.

Ein großer Dank gilt weiterhin meinem Arbeitskollegen Dr. Ronny Westerman für seinen fachlichen Rat bei der Durchführung der statistischen Auswertung.

Ebenfalls möchte ich der Medizinstiftung des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg für die finanzielle Förderung bei der Durchführung der Befragung danken.

Die Von-Behring-Röntgen-Stiftung hat es mir im Rahmen der Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses durch ihren finanziellen Zuschuss ermöglicht erste Ergebnisse auf internationalen Kongressen vorzustellen und somit wertvolle Kommentare und Anregungen zu meinem Forschungsvorhaben zu erhalten.

Ein besonderer Dank gilt Martin Belting, der mich maßgeblich bei der Feldarbeit und Dateneingabe unterstützt hat und meinen Eltern, die mich während der gesamten Promotionszeit geduldig unterstützt und ermutigt haben.

Meinen Kollegen und Kolleginnen vom Institut für Medizinische Soziologie und Sozialmedizin möchte ich für die inspirierende Arbeitsatmosphäre bedanken und vor allen dafür, dass sie mir häufig den Rücken freigehalten haben.